I. Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen*

Von

WERNER CREUTZFELDT UND HANS-DIETER SÖLING

Mit 2 Abbildungen

Inhalt

* Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Freiburg/Br. (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. HEILMEYER).

Literatur

Aarseth S u H Willemsen Pancytopeni og agranulocytose efter carbutamid ved diabetes Nord Med 1958 564—565

Achelis J D Vom Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica Diabetes mellitus 3 Kongreß der internat Diabetes Federation Düsseldorf 1958 S 286—292 Stuttgart Georg Thieme 1959

— u K Hardebeck Über eine neue blutzuckersenkende Substanz Dtsch med Wschr 1955 1452—1455

Adam A Über Insulinersatz durch Synthalin Med Klin 1927 1218

Adami E V Lardaruccio e C Cardani Azione ipoglicemizzante di alcune N alchil (aril solfonil) uree Minerva med (Torino) 49 1460—1468 (1958)

Adler A Über die Nebenwirkungen des Synthalins und ihre Beseitigung Klin Wschr 1927 493

Aiman R and N Chaudhry Mechanism of action of oral anti-diabetic drugs Brit J Pharmacol 14, 377—379 (1959)

Aiman R and R D Kulkarni The effect of human plasma on the glucose uptake of the rat diaphragma before and after administration of carbutamide Brit J Pharmacol 12 475—478 (1957)

Alexander W D and K W M Johnson A comparison of the effects of acetylsalicylic acid and d l Triiodothyronine in patients with myxoedema Clin Sci 15 593—601 (1956)

Alles C A The comparative physiological action of some derivatives of guanidine J Pharmacol exp Ther 28 251—276 (1926)

Alström I In verkan av sulfanilamid och dess antagonist Para amino benzoesyra på den djuriska organismen huru laktigen med hänsyn till kolhydratomsättningen Diss suppl till Scand vet tidskrift 4 (1948)

Effect of para aminobenzoic acid on the blood sugar level and the liver glycogen content of white rats Acta med scand 157 327 (1957)

Alwall N Steigerung des Citratstoffwechsels in vitro durch Salicylsäure Acta med scand 102 390—395 (1939)

Anderson E and J A Long The effect of hyperglycemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus Endocrinology 40 92 (1947)

Anderson C F A J Perfetto Ch M Tenhive and R R Monaco Hypoglycemic action of orinase Effect on output of glucose by liver Proc Soc exp Biol (N Y) 92 340—343 (1956)

Ch
ANDEF
Dr

AN

APF

— — and A B HASTINGS Inhibition of glucose 6 phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas Metabolism 5, 774—777 (1956)
— A B HASTINGS, F B NESBETT and A E RENOLD · Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices IV Hormonal factors influencing glucose 6 phosphatase J. biol Chem

— et J LUBETZKI Traitement du diabète par le N N diméthyl diguanid (LA 6023) Presse méd 1959, 765

1111—1113
BAIRD, J D The new oral hypoglycemic agents Nutrition 12, 3—7 (1958)
— and L J P DUNCAN The interpretation of the intravenous glucose tolerance test Clin Sci 16, 147—153 (1957)

Dtsch med Wschr 1959, 996—1002

BARBOUR, H G, and N M DEVENIS Acetyl salicylic acid and heat regulation in normal individuals J Pharmacol exp Ther 13, 499—500 (1919)
— and J B HERRMANN The relation of the dextrose and water contents of the blood to antipyretic drug action J Pharmacol exp Ther 18, 165—183 (1921)

BARGER G and F D WHITE The constitution of Galegin Biochem J 17 827 ,
BARNETT G O and R S TRAGUE The antagonism of salicylate to diathylstilboesterol upon liver glycogen in the rat Endocrinology 63 205—211 (1958)
LA BARRE J et J RECSE A propos de l action hypoglycémiante de certains dérivés sulfamidés Arch nécrl Phys ol 28 475—480 (1947)
BARROS BARRETO H P and L RECANT Tolbutamide studies in prediabetes Ann N Y Acad Sci 82 560—569 (1959)
BARTELHEIMER H Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel Ergebn inn Med Kinderheilk 59 595—742 (1940)
Letal verlaufende Encephalomyelitis post oder propter BZ 55 Therapie eines Diabetes? Ärztl Wschr 1957 283
u H MARINO Der Einfluß eines hypoglykämisierenden Sulfonamidderivates (BZ 55) auf die Insulinwirksamkeit bei Diabetikern Klin Wschr 1956 1011—1016
BARTELS Über die therapeutische Verwertung der Salicylsäure und ihres Natronsalzes in der inneren Medizin Dtsch med Wschr 1878 435—437
BARTH H u M KLEINSORGE Pharmakologische und klinische Untersuchungen mit Sulfanylharnstoffen Schriftenreihe d Z ges inn Med Heft 11 124—139 (1958)
BASTENIE P A I R M FRANCKSON R DE MEUTTER J C DEMANET and V CONARD Metabolic effects of carbutamide in selected diabetics Lancet 1957 I 504—507
BASTIANI G DE e L CRANATA Effetti del pretrattamento con il preparato sulfamidico 2254 RP sulla insorgenza e sul decorso del diabete da allossana nel coniglio Arch ital Sci farmacol 1 3 8 (1957)
BATTS A A Effect of hypophysectomy and growth hormone administration upon the Golgi apparatus in the islets of Langerhans Endocrinology 64 610—614 (1959)
BAYLISS R I S and A W STEINBECK Salicylates and the plasma level of adrenal steroids Lancet 1954 I 1010
BAYREUTHER H Über die Verwendungsmöglichkeit und den Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamidderivate bei der Insulin Schock Behandlung in der Psychiatrie Arch Psychiat Nervenkr 195 435—445 (1957)
— u N SPECHT Über die Brauchbarkeit blutzuckersenkender Sulfonamidabkömmlinge für die Insulin Schockbehandlung in der Psychiatrie Arch Psychiat Nervenkr 194 132—139 (1956)
BEARN A G B H BILLING and SH SHERLOCK Response of the liver to insulin hepatic vein catheterization studies in man Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology Vol VI Hormonal factors in carbohydrate metabolism London 1953 250—260
BEASER S B The use fo orinase in diabetes Metabolism 5 933—939 (1956)
Further experience with the use of sulfonylureas in diabetes Ann N Y Acad Sci 71 264—267 (1957)
— Therapy of diabetes mellitus with combinations of drugs given orally New Engl J Med 259 1207—1210 (1958)
The correlation between oral dosage blood levels and clinical and metabolic activity of chlorpropamide in the treatment of diabetes mellitus Ann N Y Acad Sci 74 701—708 (1959)
BEBER B A and M BEBER The effect of tolbutamide (Orinase) on the liver Amer J Med Sci 238, 433—442 (1959)
BECKER W H E BUDDECKE u H MÜLLER Blutzuckerwirkung von Nadisan (BZ 55) beim pankreasresezierten Hund Klin Wschr 1956 970
BELL P H E C DE RENZO and K W MCKERNS Biological activities of hypogycin A Abstr IV Int Conf Biochem Wien 1958 9/15 (S 104)
BELLENS R et V CONARD Influence d une dose et de doses répétées d un sulfamide hypoglycémiant sur des épreuves d hyperglycémie successives Ann Endocr (Paris) 19 1197 1204 (1958)
— F DEMEUTTER et V CONARD Influence d une dose unique de BZ 55 sur l assimilation glucidique et la sensibilité à l insuline du rat normal C [illegible] Biol (Paris) 150 1630—1633 (1956)
A H OOMS J R FRANCKSON V C [illegible] une dose unique d un sulfamide hyp[illegible] C R Soc Biol (Paris) 15[illegible]
BENCOSME S [illegible] e relationship of glucagon to the alpha cell [illegible] 1197—1203 (1957)
Char[illegible] of alpha cells Endocrinology 61 1—11 (1957)
BENDTFELDT I [illegible] ERNST R FLUGGE u H OTTO Das Verhalten der Darmflora unter der oralen Diabetestherapie mit BZ 55 und D 860 Medizinische 1957 634—637
— u H OTTO Schwere hypoglykämische Reaktion im Verlauf der peroralen Diabetesbehandlung mit BZ 55 Münch med Wschr 1956 1136—1137
BERGEN S S J G HILTON and W S NORTON Effect of phenethylbiguanide on adrenal function and responsiveness as measured by ACTH test Proc Soc exp Biol (N Y) 98 625 (1958)

Bergen, S. S., and W. S. Norton: Clinical and metabolic effects of phenethylbiguanide. Diabetes 9, 183—185 (1960).
Bergenstal, D. M., H. A. Lubs, L. F. Hallman and J. A. Schricker: Effects of tolbutamide on the diabetes of acromegaly and on the bloodsugar in patients with altered endocrine states. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 215—232 (1957).
Beringer, A.: Zur Beeinflussung des Stoffwechsels durch Insulin und die blutzuckersenkenden Sulfonamide. Wien. med. Wschr. 107, 972 (1957).
— Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit Biguaniden. Wien. med. Wschr. 1958, 880—882.
— Unterschiede in der Insulin- und der Sulfonamidwirkung zwischen Mensch und Versuchstier. Wien. med. Wschr. 109, 245—246 (1959).
— u. F. Helmer: Zit. nach A. Beringer, K. Hutka, K. Mossbacher, K. Moser u. R. Wenger. Wien. med. Wschr. 108, 639—643 (1958).
— u. D. Hofmann-Credner: Über eine Affinität der Leber zum Zucker. Wien. med. Wschr. 1957, 94—96.
— K. Hutka, K. Mosslacher, K. Moser u. R. Wenger: Zur Beeinflussung des menschlichen Diabetes mit Insulin, blutzuckersenkenden Sulfonamiden sowie den Biguaniden. Wien. med. Wschr. 1958, 639—643 (1958).
— u. E. Keibl: Untersuchungen mit den blutzuckersenkenden Sulfonamiden beim Menschen und beim Versuchstier. Wien. med. Wschr. 106, 792—798 (1956).
— u. A. Lindner: Zur Frage des Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonamide. Wien. klin. Wschr. 68, 316 (1956).

1925, 1929
— Die Zuckerkrankheit. 1. Aufl. Leipzig 1934, 4. Aufl. Stuttgart 1953.
— Ergebnisse einer dreijährigen oralen Therapie des Diabetes mellitus. Arzneimittel-Forsch. 8, 427—430 (1958).
— Indikationen und Ergebnisse der oralen Diabetesbehandlung. II. Dtsch. med. Wschr. 1958, 1260—1261.
— Die Klinik der oralen Therapie des Diabetes mellitus. Diabetes mellitus III. Congress of

BLATHERWICK, N. R., M. SAHYUN and F. HILL: Some effects of synthalin on metabolism. J. biol. Chem. 75, 671 (1927).

BLECHER, O.: Diabetes und Tuberkulose. Erfahrungen aus einer Lungenheilstätte. Z. Tuberk. 111, 57—63 (1958).

BLOCH, J., and A. LENHARDT: Advantages and disadvantages in shifting patients from tolbutamide to chlorpropamide. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, 954—963 (1959).

BOCK, J., A. LINDNER u. H. OBENAUS: Untersuchungen über die Wirkung von Insulin und blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffverbindungen auf den Glukosegehalt des Kammerwassers. Wien. klin. Wschr. 70, 644—648 (1958).

— J. STEPANIK u. T. TEBES: Tonographische Untersuchungen über die Wirkung von N_1-(p-Aminobenzolsulfonyl)-N_2-butylharnstoff auf den Kammerwasserhaushalt des Menschen. Wien. klin. Wschr. 71, 952—953 (1959).

BODO, R., and H. P. MARKS: The relation of synthalin to carbohydrate metabolism. J. Physiol. 65, 83 (1928).

BODO, R. C. DE, A. ALTSZULER, A. DUNN, R. STEELE, D. T. ARMSTRONG and J. S. BISHOP: Effects of exogenous and endogenous insulin on glucose utilization and production. Ann. N. Y. Acad. Sci. 82, 431—449 (1959).

— R. STEELE, N. ALTSZULER, A. DUNN, D. T. ARMSTRONG and J. S. BISHOP: Further studies on the mechanism of action of insulin. Metabolism 8, 520—530 (1959).

BOHLE, E., L. F. PFEIFFER, K. SCHOEFFLING u. H. STEIGERWALD: Das Verhalten der Blutlipide unter D 860. Dtsch. med. Wschr. 1956, 838.

BOIS, C. DU, W. J. DEFAU et J. HORT: Sur le mécanisme d'action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine. C. R. Soc. Biol. (Paris) 97, 1490 (1927).

BOLINGER, R. F., and H. J. GRADY: Effect of aryl sulfonylurea on the plasma disappearance of labeled insulin in diabetics. Amer. J. med. Sci. 233, 182—184 (1957).

— W. P. MCKEE and J. W. DAVIS: Comparative effects of DBI and insulin on glucose uptake of rat diaphragm. Metabolism 9, 30 (1960).

— P. WALLACE, W. P. MCKEE and J. W. DAVIS: Interaction effects of DBI, insulin and epinephrine on the isolated rat diaphragm. Symposium on A new Oral Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI). Houston (Texas) 1959.

BOLLER, P., u. F. KOCK: Zur peroralen Diabetestherapie. Wien. med. Wschr. 107, 361—365 (1957).

BOSHÖTE, D.: Aspects du mode d'action de certaines substances sulfamidées hypoglycémiantes révélés chez l'homme normal et diabétique par leur effet sur des surcharges intraveineuses de fructose. Schweiz. med. Wschr. 87, 1318—1321 (1957).

BORNSTEIN, J.: Insulin reversible inhibition of glucose utilization by serum lipoprotein fractions. J. biol. Chem. 205, 513 (1953).

— Inhibition of alanine transaminase by the hypoglycaemic sulphonyl urea derivatives. Nature (Lond.) 179, 534—535 (1957).

— u. R. D. LAWRENCE: Plasma insulin in human diabetes mellitus. Brit. med. J. 1951, 4747, 1541—1544.

— B. W. MEADE and M. J. H. SMITH: Salicylates and carbohydrate metabolism. Nature (Lond.) 169, 115—116 (1952).

— and C. R. PARK: Inhibition of glucose uptake by serum lipoprotein fractions. J. biol. Chem. 205, 503 (1953).

BOSHELL, B. R., G. R. ZAHND and A. F. RENOLD: An effect of tolbutamide on ketogenesis in vivo and in vitro. Metabolism 9, 21—29 (1960).

BÖTTCHER, K.: Wirkung des N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylcarbamids (D 860) auf den Alloxandiabetes des Kaninchens. Inaug.-Diss. Freiburg 1957.

BOULIN, R.: Essais de traitment du diabète sucré par la BZ 55. Presse méd. 64, 643 (1956).

BOVET, D., et P. DUBOST: Activité hypoglycémiante des amino-benzène-sulfamido-alkylthiodiazols. Rapports entre la constitution chimique et l'activité pharmacodynamique. C. R. Soc. Biol. (Paris) 138, 764 (1944).

BRADLEY, R. F.: Note of oral blood sugar lowering agents in the management of diabetes. Current trends in research and clinical management of diabetes. Ann. N. Y. Acad. Sci. 82, 513—530 (1959).

BRATTON, C., and E. K. MARSHALL JR.: A new coupling component for sulfanilamide determination. J. biol. Chem. 128, 537—550 (1939).

BRAUCH, F.: Tuberkulose und Diabetes. Ärztl. Wschr. 12, 929—936 (1957).

BRAUN, T., B. MOSINGER and V. KUJALOVÁ: A contribution on the mode of action of D 860. Experientia (Basel) 15, 190—191 (1959).

BRAVERMAN, A. E., N. W. DREY and S. SHERRY: Experience with orinase in the management of adult diabetes. Metabolism 5, 911—918 (1956).

BRESSLER, R., and F. L. ENGEL Some metabolic actions of orinase Proc Soc exp Biol (N Y) 95, 738–741 (1957)

BROD, R C Blood dyscrasias associated with tolbutamide therapy J Amer med Ass 171, 296–297 (1959)

BRODY, T M Action of sodium salicylate and related compounds on tissue metabolism in vitro J Pharmacol exp Ther 117, 39–51 (1956)

(1958)

CAMPBELL, G D [illegible] S Afr [illegible] 550–563 (1959)

ons on the pan

962–965 (1956)

C R Soc Biol

N, sulfanil N, n

nzzanti Clin ter

Cauwenberge H van Relation of salicylate action to pituitary gland Observations in rat Lancet 1951 II 374—375

J Pharmacol exp Ther 121 272—285 (1957)

Endocr (Paris) 16 956—961 (1955)
— Étude expérimentale de l action du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanise II Action

136 603—606 (1959)
— Effects of acute and chronic treatment with carbutamide (BZ 55) on obese hyperglycemic mice and their lean littermates Endocrinology 64 664—670 (1959)
Clark G A Interrelation of parathyroids suprarenals and pancreas J Physiol 58 294 (1923/24)
Clarke D W M Davidson E Schonbaum and H Senman Some in vitro studies with BZ 55 Canad med Ass J 74 966 968 (1956)
and
—
and
son
Coates
J Amer med Ass 160 941—943 (1956)
Cochran J B The respiratory effects of salicylate Brit med J 2 964 (1952)
R D Watson and J Reid Mild Cushing s syndrome due to aspirin Brit med J 1950 1411—1413 (2)
Cohen J L and A D Cohen Pustular acne staphyloderma and its treatment with tolbutamide Canad med Ass J 80 629—632 (1959)
Colwell A R and J A Colwell Pancreatic action of the sulfonylureas J Lab clin Med 53 376—395 (1959)
Colwell A R jr J A Colwell and A R Colwell Intrapancreatic perfusion of the antidiabetic sulfonylureas Metabolism 5 749—756 (1956)
— — and A P Colwell sr Perfusion studies with sulfonylureas in dogs Ann N Y Acad Sci 71 125—130 (1957)
Comsa J Influence of in vitro added thyroxin upon the glucose uptake of the rat diaphragm

CORI, C. F., and G. T. CORI: The influence of insulin and epinephrine on glycogen formation in the liver. J. biol. Chem. 85, 275 (1929).
— — Die Kohlehydratbilanz an der hungernden Ratte nach Insulin- und Adrenalininjektion. Biochem. Z. 206, 39–55 (1929).

— L. DETERING u. O. WELTE: ...
Ratten sowie von Kaninchen unter D 860 und diabetogenen Hormonen. Dtsch. med. Wschr. 1957, 1564–1568.
— u. H. FINTER: Blutzucker und histologische Veränderungen nach D 860 bei normalen Kaninchen. Dtsch. med. Wschr. 1956, 892–896.

... und Glucagon. Klin. Wschr. 1955, 43–44.
— — Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der A-Zellen der Pankreasinseln und zur Glucagonwirkung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 227, 23–61 (1955).
... acid on adrenal pituitary system. III. Stu...
... the
... and

(1958)
Danowski T S, M H Kunkel, F M Mateer and F A Weigand Lessened insulin hypophosphatemia following N sulfanyl N butylurea (BZ 55 or carbutamide) Proc Soc exp Biol (N Y) 94 325–327 (1957)

Rev Prat 1959 2985–2992

(1956)
Dobson H L Diskussionsbemerkung Conference on insulin and the oral hypoglycemic

31–536 (1959)
A New Hypo

inwirkungen der
von schwerster

Nachweis und Isolierung des Ausscheidungsproduktes von D 860 Dtsch med Wschr 1956 888
Dotevall G Secondary resistance in oral treatment of diabetes Acta med scand 161

E R Morley and J F Nezamis Role of adrenal in response to orinase Proc Soc exp Biol (N Y) 93 132–190 (1958)
Dummer G M Die orale Diabetesbehandlung in der Chirurgie Chirurg 28 7 (1957)

DUNCAN, L. J. P., and J. D. BAIRD: Oral insulin substitutes. Scot. med. J. 2, 171—182 (1957)
— — and D. M. DUNLOP: A clinical trial of BZ 55. Brit. med. J. 1956 II, 433—439
— J. D. N. NABARRO, W. G. OAKLEY and F. W. WOLFF: A warning note. Brit. med. J. 1956 454
DUNLOP, D. M., J. D. BAIRD and L. J. P. DUNCAN: The antidiabetic sulphonamides. J. Endocrin. 15, 45—48 (1957)
DUNN, D. F., B. FRIEDMANN, A. R. MAAS, G. A. REICHARD and S. WEINHOUSE: Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs. J. biol. Chem. 225, 225 (1957)

FERNER H, and W RUNGE Synthalin A as selective mitotic poison acting on alpha-cells of the islets of Langerhans Science 122 420 (1955)
— — Morphologische Untersuchungen über die Wirkung des N₁ Sulfanilyl N₂-n butyl carbamid auf die Inselzellen von Kaninchen und Ratten Arzneimittel Forsch 6 256—260 (1956)
— — Die Langerhans schen Inseln von Diabetikern nach Behandlung mit dem oralen Antidiabeticum BZ 55 Dtsch med Wschr 1956 331—333
FERRET P et J IZARD Un nouveau cas de diabète infantile sensible aux sulfamides hypoglycémiants Presse méd 67 417 (1959)
FIELD J B and D D FEDERMAN Sudden death in a diabetic subject during treatment with BZ 55 Diabetes 6 67 (1957)
— — Effects of carbutamide in the diabetes associated with acromegaly Diabetes 6 70—72 (1957)
— and M L WOODSON Effect of oral hypoglycemic drug (carbutamide) on glycogen deposition by isolated rat diaphragm Proc Soc exp Biol (N Y) 93 534—536 (1956)
FISHGOLD J T J FIELD and V E HALL Effect of sodium salicylate and acetylsalicylate on metabolism of rat brain and liver in vitro Amer J Physiol 164 727 (1951)
FISTER W D BASIĆ u L PARADIJIA Verhinderung von Alloxandiabetes bei Ratten mittels BZ 55 D 860 und Sulfathiazole Diabetes mellitus 3 Kongreß der internat Diab Feder Düsseldorf 1958 S 352—354 Stuttgart Georg Thieme 1959
FOÀ P P G GALANSINO G D AMICO and D KANAMAISIN Comparison of some metabolic effects of insulin chlorpropamide and other hypoglycemic substances Ann N Y Acad Sci 74 570 574 (1959)
— H R WEINSTEIN and J A SMITH Secretion of insulin and of a hyperglycemic substance studied by means of pancreatic femoral cross circulation experiments Amer J Physiol 157 197 (1949)
FODDEN J H Experiments with chemicals noxious to the pancreatic alpha cells Amer J clin Path 23 1002—1011 (1953)
— and W O READ The activity of extracted pancreatic hyperglycemic glycogenolytic factor after cobaltous chloride and synthalin A Endocrinology 54 303 (1954)
FORBATH N and D W CLARKE The effect of phenethylbiguanide upon the metabolism of the isolated rat diaphragm Canad J Biochem 37 881 (1959)
FORIST A A Determination of metahexamide in human plasma Ann N Y Acad Sci 82 496—501 (1959)
W L MILLER J KRAKE and W A STRUCK Determination of plasma levels of tolbutamide Proc Soc exp Biol (N Y) 96 180—183 (1957)
FORNEY R B and H R HULPIEU Lack of effect of carbutamide (BZ 55) on the metabolism of alcohol Diabetes 6 23—30 (1957)
FORSHAM P H Summary of the monograph Current trends in research and clinical management of diabetes Ann N Y Acad Sci 82 640—643 (1959)
— G J MAGID and D F DOROSIN A clinical comparison of chlorpropamide and tolbutamide Ann N Y Acad Sci 74 672—682 (1959)
FRAENKEL K A u K SCHULZ Kritische Betrachtungen zur Wirkungsweise des oralen Antidiabetikums Nadisan Dtsch med J 7 209 (1956)
FRAENKEL-CONRAT H L V V HERRING M E SIMPSON and H M EVANS Effect of purified pituitary preparations on the insulin content of the rat s pancreas Amer J Physiol 135 404—410 (1942)
FRANCISCIS P DE N RUSSO L BERNINI e B CAMPANELLI Osservazioni sul compartomento glucidico dei cani diabetici trattati con i nuovi farmaci ipoglicemizzanti Minerva med (Torino) 49 1504 (1958)
FRANK E Synthalin Med Klin 1928 1218
M NOTHMANN u A WAGNER Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und den diabetischen Organismus Klin Wschr 1926 2100 2107
— — Über die experimentelle und klinische Wirkung des Synthalins B Klin Wschr 1928 1996—2000
— Über die Guanidinhypoglykämie Naunyn Schmiedebergs Arch exp Path Pharmak 115 55 63 (1926)
— Die Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus Dtsch med Wschr 1926 Nr 49 50
R STERN u M NOTHMANN Die Guanidin und Dimethylguanidin Toxikose des Säugetiers und ihre physiopathologische Bedeutung Z ges exp Med 24 341 (1921)
FRANKE H u J FUCHS Ein neues antidiabetisches Prinzip Dtsch med Wschr 1955 1449—1451
FRASER R M HARRISON C JOPLIN G STUART J VALLANCE OWEN and F WOLFF The type of diabetic patient responding to oral sulphonamides Diabetes mellitus 3 Kongreß internat Diab Feder 1958 Stuttgart 1959 403—409

FRAWLEY, TH F, ST SEGAL, M M CAMUS and J FOLEY A concept of the mechanism sulfonylurea induced hypoglycemia based on studies of glucose and pentose disposit in man Ann N A Acad Sci 71, 81—96 (1957)

— TH F SHELLEY J W RUNYAN, E J. MARGOLIES and J J CINCOTTI Further studies the significant role of the liver in sulfonylurea hypoglycemia Ann N Y Acad Sci 460—478 (1959)

FREDERICQ E The association of insulin molecular units in aqueous solutions Arch Bioche 65 218 (1956)

FRFINKEL, N, and S H INOBAR The effects of the arylsulfonylureas on the respirat activity and glucose metabolism of isolated rabbit kidney cortex Endocrinology 64 1002—1009 (1959)

— and M D BRYANT Idiopathic insulin resistant diabetes mellitus ... 139—145 (1959)

FRI ... DZ 55 ... s J

FRIEDMAN, M D and A MARBLE ... ndo crinology 29, 577 (1941)

FRITZ I B J V MORTON M WEINSTEIN and R LEVINE Studies on the mechanism of action of the sulfonylureas Metabolism 5, 744—748 (1956)

... itzungsbericht Munch

... tion of insulin carbut (1958)

... the mode of action of

... le sulfoniluree ipoglice

... N, n butyl carbamide ... tel Forsch 8 477—479

GENAZZINI, E ... 797—799 (1951)

GEI

(1958)
H stopatholog e des îlots de Langerhans ap es tra tement oral du diabete Diabète 19 8 21—

— J CHRISTOPHE et R BELLENS Ftude experimentale d un sulfam de hypoglycemiant I Modifications morphologiques provoquées chez le rat normal et le rat diabet que par le R P 2254 Ann Endocr (Paris) 16 946—9 (1956)

Etude expérimentale du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanisé Modifications mor phologiques et en particul er pancréat ques Ann Endocr (Par s) 17 8—?90 (19)

— — and J MAYER Pancreatic islets in mice with the obese hyperglycem c syndrome Lack of effect of carbutam de D abetes 9 63 9 (19 0)

GERSCHENFELD H M et A J SOLARI Act on d un sulfamide hypoglycém ant sur les mitoses C R Soc B ol 151 1017 1018 (1957)

GRI

GO

bolism 6 546 (1957)

GOOR D C en J TH R SCHREUDER Polyneuritis na gebru ck van nadisan Ned T Geneesk 101 402—403 (1957)

GORDON R S jr and A CHERKES Unesterified fatty ac d in human blood plasma J cl n Invest 35 ?06 (1956)

GORDON M F J F BUSE and F D W LUKENS Hypoglycem c sulfonylureas in various types of experimental d abetes D abetes 6 7 12 (1957)

GOR IAN C K and J A WEAVER Interrelat ons of tolbutamide and glucagon Lancet 1957 II 21 22

GOURLEY D R H Relation between structure of sulfonylurea compounds and their effect

GREENHOW, E. H Med Times I, 597 (1880), zit nach GROSS, M, and L A GREENBERG
GREIF, ST Erfahrungen mit der oralen Diabetesbehandlung Wien med Wschr 108, 318—322 (1958)

Endokrinol April 1959

419—423 (1940)
— *Factors affecting the insulin content of the pancreas* Physiol Rev 24, 409—444 (1944)
— Islet cell function Ann N Y Acad Sci 82, 266—286 (1959)
HALL, D E, E G TOMICH, and E A WOOLETT: Metabolic effect of salicylate Brit med J 1954 II, 99
HALL, G H, M F CROWLEY and A BLOOM. *Oral treatment of diabetes* Brit med J 2, 71 (1958)
... Untersuchungen zur peroralen Diabetestherapie mit einem Sulfonyl
e Indikations
ch Gesundh
f tolbutamide
lorpropamide
ic studies with
macology and
59)
vivo J biol
tikern Ärztl
ohten Serum
butylcarbamid
rumcholesterin
nduced hyper-

HASSALL C H K PATLE and P FENG Hypoglycin A B Biologically active polypeptides from blighia sapida Nature (Lond.) 173 356 (1954)
— — Hypoglycin A and B two biologically active polypeptides from Blighia sapida Biochem J 60 334—339 (1955)
HASSELBLATT A u G BASTIAN Vergleichende Untersuchungen uber die krampferregende Wirkung von Insulin und N_1 (4 Methyl benzolsulfonyl) N_2-butyl harnst[illegible] is unter normalen und nach einer Behandlung mit Thyroxin [illegible] hältnissen Arzneimittel Forsch 8 590—594 [illegible]
— u W BLUDAU Dosisabhäng[illegible] N-4 Methylbenzol[illegible] [illegible] Klin Wschr 19[illegible]
— u R SCHUSTER [illegible] auf die Rastinonhypoglykämie Klin Wschr 195[illegible]
HAUSSLER A Die [illegible] on N_1 sulfanilyl N_2 n butylcarbamid im Serum im Harn und im Kot Arzneimittel Forsch 6 393—394 (1956)
HAWKINS R D and R E HAIST The effect of BZ 55 (carbutamide) on the glucose 6 phosphatase activity in the livers of intact and alloxanized female rats Canad J Biochem 35 215—218 (1957)
— M A ASHWORTH and R E HAIST The effect of BZ 55 on glucose-6 phosphatase activity Canad med Ass J 74, 972—973 (1956)
HAZELWOOD R L The peripheral action of tolbutamide in domestic fowl Endocrinology 63 611—618 (1958)
HECHT A Unpublished data zit nach HECHT u GOLDNER Metabolism 8 418—428 (1959)
— and G GOLDNER Reappraisal of the hypoglycemic action of acetylsalicylate Metabolism 8 418 428 (1959)
HEINEMANN A. M WEINSTEIN and R LEVINE Clinical experience with carbutamide and tolbutamide Metabolism 5 972—977 (1956)
HEINIVAARA, O Studies on the effect of BZ 55 and D 860 on the pancreatic islet cells of rat Ann Med intern Fenn 45 63 66 (1956)
HEINSEN H A Über die sogenannten Spätversager der peroralen Diabetestherapie Endokrinologie 36 229—236 (1958)
— G DEHN u H HAGEN Klinische Untersuchungen an Zuckerkranken mit P 607 (Chlorpropamid) einem neuen peroralen Antidiabeticum Med Klin 53 1685—1688 (1958)
— u H HAGEN Kritisches zur peroralen Diabetestherapie Med Klin 1956 1217—1221
HENNES A R B L WAJCHENBERGER ST S FAJANS and J W CONN Comparative effects of insulin and orinase on blood levels of pyruvate and alphaketoglutarate in normal subjects. Metabolism 6 63—69 (1959)
HENNING N H KINZLMEIER G ZEITLER I NEUGEBAUER u G KOUTSOURIS Über die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf die Azidität und Motilität des Magens Gastroenterologia (Basel) 87 65 (1957)
HENRY W L J H KIM and A S HALL Factors determining the liver glycogenating action of orinase Amer J Physiol 192 514—516 (1958)
HERNANDEZ D M R R CANDELA y J L R CANDELA Acción in vitro del DBI sobre el consumo de oxígeno y glucosa del cerebro y diafragma aislado de rata Rev ibér Endocr 25 39 (1958)
HESSE E u G TAUBMANN Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel Naunyn Schmiedebergs Arch exp Path Pharmak 142 290 (1929)
HESSE L Experimentelle Untersuchungen uber die Wirkung von Cortison Prednisolon N (4 Methyl benzolsulfonyl)-N butylharnstoff (D 860) und 5-(O Tolyl sulfonamido)-3 methyl 1,2 4 thiodiazol (Bayer 3282) auf die chronische CCl_4 Vergiftung der Ratte Dissertation Freiburg i Br 1960
HETZEL B S J S CHARNOCK and H LANDER Metabolic effects of salicylate in Man Metabolism 8 205—213 (1959)
— and D C HINE The effect of salicylates on the pituitary and suprarenal glands Lancet 1951II 94
— R WILLIAMS and H LANDER Early metabolic effects of triiodothyronine and hydrocortisone in Man Austr Ann Med. 6 218 (1957)
HILL K R Hypoglycemia and fatty metamorphosis of the liver in the vomiting sickness of Jamaica J Path Bact 66 334—335 (1953)
HIRSCH KAUFFMANN H u A WAGNER Zur Frage der Milchsäure Produktion bei Synthalin gebrauch Klin Wschr 1929 1866
HIRSCH Mamroth P u G PERLMANN Das synthetische Guanidinderivat Synthalin in der ambulanten Praxis Dtsch med Wschr 1927 Nr 3
HOEFKER W Insulinbedarfsminimum und Sulfonylharnstoffbehandlung des Diabetes mellitus Klin Wschr 1957 668—672

HOFSTETTER, J. R., et CL. RAMEL: L'application des sulfonylurées au traitement du diabète sucré. Schweiz. med. Wschr. 88, 821—827 (1958).
HOLLUNGER, G.: Guanidines and oxidative phosphorylation. Acta Pharmacol. (Kbh.) 11 Sup. 1, 7 (1955).

— et L. v. HOLT: Pancréas endocrine et antidiabétiques par voie orale. Ann. Endocr. (Paris) 18, 171—173 (1957).
— — Der Einbau von V C¹⁴ Glukose in Leber- und Muskelglykogen unter Einwirkung von Aminobenzolsulfonylbutylharnstoff. Biochem. Z. 330, 108—112 (1958).
— — Der Einfluß von Aminobenzolsulfonylbutylharnstoff auf die Glukoseabgabe der Leber und Glukoseaufnahme der Körperperipherie. Biochem. Z. 330, 378—384 (1958).
— — Über die Wirkung von Arylsulfonylharnstoffen auf den Kohlehydratstoffwechsel. Endokrinologie 36, 158—167 (1958).
— — J. KRACHT, B. KRONER and J. KUHNAU: Carbutamide and plasma insulin activity. Science 125, 735—736 (1957).
—

—
— ı Inseln
— Naunyn
— hans
mak
—
— amid
1123
(1956)
(1958)
ne Natur
flavins auf
ınbau von
7, 36—42 (1959)
, 69
insuline par les sulfamides
)
ds in hypophysectomized,
—732 (1956)

HULTQUIST, G. T.: Hypoglycemic effect of monoiodoacetic acid and iodoacetamide. Nature (Lond.) 182, 318—319 (1958).
HULTQUIST, G., G. NATHORST WINDAHL och L. JOHANSSON: Några synpunkter på mekanismen för den antidiabetiska verkan av sulfonamidurinarinepreparat. Nord. Med. 58, 1873 (1957).
HUMBEL, R., M. STAUB u. E. R. FROESCH: Der Einfluß von Insulin und oralen Antidiabetica auf die Glukoseaufnahme und den Gasaustausch von isoliertem Fettgewebe. Schweiz. med. Wschr. 89, 381—382 (1959).

HUMBEL R F, K VOLLM E R FROESCH u A LABHART Insulinaktivität im Blut der V hepatica und V portae nach i v Carbutamid beim Menschen. Schweiz. med Wschr 89, 1217 (1959)

[illegible] rial of the new oral hypoglycemic

[illegible] ouble blind study of its effect in

[illegible] dratstoffwechsel des Kaninchens

ILLIG H Unterschiede zwischen Rastinon und Invenol bei der ambulanten Behandlung des Diabetes mellitus Münch med Wschr 1958 117—119
— TH v UEXKULL u H H WAGNER Nil nocere! Zur Frage der Leberschaden bei oraler Diabetestherapie Münch med Wschr 1959 2121—2123
INGLE D J Discussion Recent Progr Hormone Res 7 462 (1952)
— [illegible]
— and R C MEEKS Suppression of glycosuria during administration of large doses of aspirin to force fed partially depancreatectomized rats Amer J Physiol 171 600—603 (1952)
IRSKENS K J Über Erfahrungen mit der peroralen Diabetesbehandlung bei tuberkulösen Zuckerkranken Ärztl Wschr 13 348—349 (1958)
IZZO J L Metabolic effects of continued administration of sulfonylurea derivatives in selected diabetic subjects interrelations with glucagon Ann N Y Acad Sci 74 582—602 (1959)
JACKSON W P U and J B HERMAN Agranulocytosis caused by BZ 55 Brit med J 1956 II 607
— G C LINDER S SAUNDERS R HOFFENBERG J B HERMAN M J BAILEY I GRAYCE [illegible]

Jac [illegible]

Jac [illegible]

JELLIFFE D B and K L STUART Acute toxic hypoglycaemia in the vomiting sickness of Jamaica Brit med J 1954 I 75
JENSEN S E K LUNDBAEK B MULLER and O J RAFAELSEN Effect of oral antidiabetic [illegible]

KABELITZ, G, u W KAPPEL Sulfonylharnstoffderivate in der Behandlung der Psoriasis

1959I, 386
— Inhibition of glycogenolysis with tolbutamide in liver slices Lancet 1959II, 291
— — and G SZINAY The effect of tolbutamide on toxic liver injury Diabetes 9, 126–128 (1960)

KAUT, H Vergleichende Untersuchungen über den Blutzuckerabfall nach intravenöser Gabe von Insulin und N (4 Methyl benzolsulfonyl) N' butylcarbamid (D 860) bei Lebergesunden und Zirrhotikern Dissertation Freiburg i Br 1958
KENNEDY, E P, and A L LEHNINGER Phosphorus metabolism Vol II Ed by W D McELROY and B GLASS Johns Hopkins Press 1952
KIBLER, R F, and G GORDON Effect of tolylsulfonylurea (orinase) on net splanchnic glucose production in man J Lab clin Med 48, 824 (1956)
KINSELL, L W, G D MICHAELS, F R BROWN and R W FRISKEY· Observations with

(Texas) 1959 … bei der oralen Diabetes Behandlung

— — Mechanism of anti diabetic activity of calcium mesoxalate Jap J Pharmacol 4, 103—110 (1955)

oralen Antidiabeticum Invenol (BZ 55) und Rastinon (D 860) Wien klin Wschr 69, 501 (1957)

Kobp W, and Ph M le Compte The nature and function of the alpha cells of the pancreas Diabetes 4 347—366 (1955)

Kracht J In Aktuelle Diabetesfragen, Symposion in Hamburg am 24 1 1957' Bearb F Bertram u J Kuntze S 53 Stuttgart 1957

— Experimentelle Morphologie des Inselorgans unter BZ 55, D 860 und IPTD Medizinische 12, 525 (1959)

— [illegible] Morphologische Befunde zur Wirkungsweise oraler Antidiabetica [illegible]

[illegible] e von Plasmainsulinaktivität und B Zell [illegible] —17 (1957)

Kuhnlein, E. Das Verhalten der diabetischen Stoffwechsellage bei der akuten Hepatitis. Ärztl. Prax. 9, 23 2—3 (1957)

Lamprecht, W. u. I. Trautschold. Nachweis eines direkten Insulineffektes auf den Kohlen... Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 311, 245—255 (1958)

...5 a faible dose chez

...ide poisoning. Arch

...on tubular glucose
...302—312 (1958)
...th chlorpropamide

...ida. Vortrag auf der
...debergs Arch. exp.

Path. Pharmak. ...

LESTRADET H J BESSE et C JEZZEQUEL Etude de l action des substances hypoglycémiantes sur un groupe de 275 enfants diabetiques Presse med 65 503—506 (1957)

LEVIN M E and W H DAUGHADAY Influence of thyroid on adrenocortical function J clin Endocr 15 1499 (1955)

LEVINE R M S GOLDSTEIN B HUDDLESTUN and S KLEIN Action of insulin on the permeability of cells to free hexoses as studied by its effect on the distribution of galactose Amer J Physiol 163 70 (1950)

LEWIS CH Antibacterial properties of orinase in infected mice Proc Soc exp Biol (N Y) 94 772—774 (1957)

LINDEMAN R D Severe hypoglycemia caused by chlorpropamide Diabetes 9 110—113 (1960)

LINKE A, K RIEDERLE u F SCHULZ Vergleichende Untersuchungen uber die Wirkung von Sulfonylharnstoff (D 860) und von Insulin auf die Aktivitat der Glukose 6 Phosphatase in der Leber von normalen und alloxandiabetischen Ratten 6 Symposion Dtsch Ges Endokrinologie 1959 Heidelberg Springer S 252—258

LISBOA P E N CASTEL-BRANCO M MACHADO SA MARQUES, M J ARROBAS e M T CORTEZ Primeiros ensaios de terapêutica deambulatória da diabetes pela fenetil diguanida (DBI) J Med (Pôrto) 39 61 (1959)

LOBERG K Eine klinische Methode zur quantitativen Bestimmung von Salicylsäure in Blutserum und Liquor cerebrospinalis Biochem Z 170 173—184 (1926)

LOEWENTHAL J J C ROSS and G TULLY Experiences with chlorpropamide especially in the brittle diabetes Ann N Y Acad Sci 74 860—862 (1959)

LOGOTHETOPOULOS J and J M SALTER Zit nach G A WRENSHALL (1957)

LOHMANN D Zur Wirkung der peroralen Antidiabetika auf den Eiweißstoffwechsel Dtsch Z Verdau u Stoffwechselkr 19 9—12 (1959)

LOOMIS W F and F LIPMANN Reversible Inhibition of the coupling between phosphorylation and Oxidation J biol Chem 173 807—808 (1948)

LOUBATIÈRES A Etude expérimentale chez le chien des accidents nerveux irréversibles consecutifs à l'hypoglycemie prolongée provoquée par le sulfa isopropyl thiodiazol 43e Congrès des méd alién neurol de France Montpellier 1942, p 415 Paris Edit Masson

— Analyse du mécanisme de l action hypoglycémiante du P Amino benzene sulfamido thiodiazol (2254 R P) C R Soc Biol (Paris) 138 766—767 (1944)

— Rélations entre la structure moléculaire et l activite hypoglycémiante des amino benzène sulfamido-alkylthiodiazols C R Soc Biol (Paris) 138 830 (1944)

— Physiologie et pharmaco dynamie de certains derivés sulfamidés hypoglycemiants Contribution à l étude des substances synthétiques à tropisme endocrinien Thèse Doctorat Sci naturelles Montpellier 1946 No 86 Montpellier Edit Causse Graille et Castelnau 1956

— Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycemiants Arch int Physiol 54 174—177 (1946)

— L utilisation de certaines substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré expérimental Presse med 63 1701—1703 1728—1730 (1955)

Utilisation de substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucre Thérapie 10 907—926 (1955)

— Sulfamides hypoglycémiants et antidiabétiques Antibiot et Chemother (Basel) 4 69—114 (1957)

P BOUYARD et C FRUTEAU DE LACLOS Arguments physiologiques recents en faveur de l origine intrapancréatique de l action hypoglycémiante et antidiabétique du p-aminobenzène sulfamido isopropyl thiodiazol C R Soc Biol (Paris) 149 2187 (1955)

— — — Etude expérimentale chez le diabétique humain du para aminobenzène sulfamido isopropyl thiodiazol Sem Hôp Paris (Ann Rech Méd) 32 1—6 (1956)

— — et A SASSINE L hypophyse et les centres diencéphaliques sont ils directement impliqués dans l action hypoglycémiante du para-aminobenzène sulfamido isopropyl thiodiazol? C R Soc Biol (Paris) 150 770 (1956)

— — — — La «guérison» du diabète sucré méta alloxanique provoquée chez le chien par les sulfamides hypoglycémiants Conditions expérimentales et caractères C R Soc Biol (Paris) 151 2179 (1957)

— — — — et R ALRIC Renforcement et prolongation des effets de l insuline par les sulfamides hypoglycemiants et antidiabétiques C R Soc Biol (Paris) 150 1601—1603 (1956)

— — A SASSINE et C FRUTEAU DE LACLOS Le mecanisme et les conditions du maintien de la «guérison» du diabète sucre méta-alloxanique provoquée par les sulfamides hypoglycémiants et antidiabétiques J Physiol (Paris) 50 383—386 (1958)

LOUIS L H S S FAJANS J W CONN W A STRUCK J B WRIGHT and J L JOHNSON The structure of a urinary excretion product of 1 butyl 3 p tolyl sulfonylurea (orinase) J Amer chem Soc 78 5701 (1956)

172–177 (1952)

Lublin, A Der Einfluß des Synthalins auf den respiratorischen Quotienten beim Diabetiker

1036–1039

Lundsgaard, E Insulin and glucose uptake by the liver *Acta physiol scand* *31*, 215–220 (1954)

Lutwak Mann, C The effect of salicylate and cinchophen on enzymes and metabolic pro-

Hôp

te on

hypo-
132,

betes

betes

Wien

med

Canad. med Ass J 76 ... (1957)
— K. Kuwayti and P P Rado Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes Canad med Ass J 80 773 (1959)
— — and L A Sagle Experience with tolbutamide (orinase) in the management of 100 cases of diabetes Canad med Ass J 77 429—438 (1957)
McKenzie J M P B Marshall and J M Stowers BZ 55 in diabetes Brit med J 1956 4990 448 451

44—47
— Untersuchungen zur Frage einer kombinierten oralen Diabetestherapie Verh dtsch Ges inn Med 65 723 726 (1959)
— u L. P Krall Moglichkeiten und Grenzen der Diabetestherapie mit Biguaniddenvaten Dtsch med Wschr 1960 577—584
u A Marble Der Wert des Tabletten Schnelltests fur die Indikationsstellung der Behandlung mit N (4 Methyl benzolsulfonyl) N butylharnstoff Arzneimittel Forsch 8 435—438 (1958)
u B Mehnert Zur Frage der Anwendung von BZ 55 oder D 860 als orales Antidiabeticum Munch med Wschr 1956 1325—1328
— u W Seitz Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI Munch med Wschr 1958 1056
— Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden Munch med Wschr 1958 1849
Mellander, R Fall av hypoglykämiskt coma vid invenolbehandling av diabetes mellitus Svenska Läk Tidn 54 450—453 (1957)
Mellinghoff C H Orale Diabetestherapie Med Klin 51 1497—1502 (1956)
Melzer H u B Sachsse Die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860 und BZ 55 Ärztl Wschr 11 1058 (1956)
Meutter R De R Bellens et V Conard Action d un traitement prolongé au BZ 55 sur l assimilation glucidique et la sensibilité à l insuline du rat normal. C R Soc Biol (Paris) 150 1800—1802 (1956)

MEUTTER, R C DE, A K KHACHADURIAN and A MARBLE Immediate effects of intravenous injections of tolbutamide and insulin on blood glucose and amino acids Proc Soc exp Biol (N Y) 99, 33–35 (1958)

severe anoxic conditions Amer J Physiol 140, 474–482 (1944)

MILLER M and J W CRAIG The use of tolbutamide in the management of various types of diabetes mellitus and studies of possible mechanisms of its actions Metabolism 5, 868–875 (1956)

— M S MACKENZIE W R DRUCKER, M CAMMARN and H WOODWARD Studies of the

C[14] glucose by rats given tolbutamide J Pharmacol exp Ther 119, 513–521 (1957)

and R H BROH KAHN The inactivation of insulin by tissue extracts Arch Biochem 20 1 (1949)

MOHNIKE G Daueranwendung von blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten bei stoffwechselgesunden und alloxandiabetischen Hunden Dtsch med Wschr 1957, 1576 bis 1578
— u H BIBERGEIL Die Wirkung von BZ 55 und D 860 auf den Blutzucker und den Serumspiegel an Phosphor Kalium und Natrium von Hunden Dtsch med Wschr 1956 900 bis 902
— — u A CZYZYK Blutzucker Plasma Amino Stickstoff sowie Phosphor und Kalium im Serum von gesunden und diabetischen Hunden unter akuten Belastungen mit blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten Dtsch med Wschr 1957 1579—1580
— A CZYZYK u H BIBERGEIL Die Veränderungen einiger Blutbestandteile (Dextrose Plasma-Amino Stickstoff Serumphosphor Serumkalium) bei gesunden Hunden nach peroraler Gabe von blutzuckersenkenden Harnstoff Derivaten Arzneimittel Forsch 8 475—477 (1958)
— — u H ULRICH Akute Belastungen zur Frage der Stoffwechselwirkung von N-(4 Methyl benzol sulfonyl) N butylharnstoff (D 860) bei Gesunden und Diabetikern Dtsch med Wschr 1957 1542—1544
u V HAGEMANN Die Wirkung verschiedener Dosen von BZ 55 beim Kaninchen Arzneimittel Forsch 6 389—390 (1956)
— u W KNITSCH Über die Wirkung von D 860 an Leberschnitten Dtsch med Wschr 1956 891
— — Über die Wirkung von D 860 auf die Glucose 6-Phosphatase der Leber Naturwissensch 43 449 (1956)
— K W KNITSCH H BOSER C WERNER u S WERNER Untersuchungen über die Wirkung von N (4 Methyl benzolsulfonyl) N butylharnstoff (D 860) an Geweben und Fermenten in vitro Dtsch med Wschr 1957 1580 1581
— u G STÖTTER Klinische Ergebnisse mit D 860 Dtsch med Wschr 1956 826—835
— H ULRICH H BIBERGEIL u A CZYZYK Beobachtungen während der Einstellung von Diabetikern auf N (4 Methyl benzol sulfonyl) N butylharnstoff (D 860) Dtsch med Wschr 1957 1526—1528
— — u F JUTZI Untersuchungen zur Einstellbarkeit von Diabetikern auf N (4 Methyl benzolsulfonyl) N butylharnstoff (D 860) Klin Wschr 1957 845—848
— — — Kriterien der Einstellbarkeit von Diabetikern auf N (4 Methyl benzolsulfonyl) N butylharnstoff (D 860) Dtsch med Wschr 1957 1514—1515
— — — Über Dauererfolge der D 860 Therapie Dtsch med Wschr 1957 1524—1525
— u G WITTENHAGEN Über Blutspiegel und Ausscheidung von N (4 Methyl benzol sulfonyl) N butylharnstoff (D 860) Dtsch med Wschr 1957 1556—1557
— — u W LANGENBECK Über das Ausscheidungsprodukt von N (4 Methyl benzolsulfonyl) N butylharnstoff beim Hund Naturwissenschaften 45 13 (1958)
MONTEVORO P Über einen während Tolbutamidbehandlung aufgetretenen Fall von Myxoedem Medizinische 1957 1622—1623
MOORHOUSE J A S S FAJANS and J W CONN The effect of phenethyl biguanide on pyruvate utilization in man Clin Res 6 405 (1958)
— and R M KARK Physiologic actions of orinase and their relationship to the types of diabetes in man Metabolism 5 847—863 (1956)
— — and D D CELLMAN Effects of tolbutamide and insulin on fructose and glucose metabolism in diabetes mellitus Ann N Y Acad Sci 71 97 102 (1957)
MORAWITZ P Unsere Erfahrungen mit Synthalin Münch med Wschr 1927 571
MOREAU R R DEVIL A SARRAZIN P M DE TRAVERSE et M MARTINET Note préliminaire sur le traitment oral du diabete par le D 860 Presse méd 64 1261 (1956)
MORGAN H E M J HENDERSON D M REGEN and C R PARK Regulation of glucose uptake in heart muscle from normal and alloxan diabetic rats The effects of insulin growth hormone cortisone and anoxia Ann N Y Acad Sci 82 387 (1959)
MORGENSTERN L L and L R GARRETT Determination of the half life of metahexamide in normal humans Ann N Y Acad Sci 82 502—507 (1959)
MORSIANI M e S SERRAVALLE L 1 Cicloesil 3 p-toluensolfonurea nella terapia del diabete mellito Arcisped S Anna Ferrara 10 2 (1957)
MORTIMORE G E V C DI RAIMONDO and P H FORSHAM Metabolic effects of orinase in diabetes including two cases complicated by other endocrinopathies Metabolism 5 840 bis 846 (1956)
— and F TIETZE Studies on the mechanism of capture and degradation of Insulin J^{131} by the cyclically perfused rat liver Ann N Y Acad Sci 82 329—337 (1959)
— — and DE WITT STETTEN Metabolism of Insulin J^{131} Studies in isolated perfused rat liver and hind limb preparations Diabetes 8 307—314 (1959)
MOSCA L Some effects of tolbutamide on the pancreatic islets of growing rats Quart J exp Physiol 43 265—269 (1958)

MOSINGER, B, and T BRAUN Potentiating the diabetogenic effect of alloxan by N sulphon[illegible]
N butylurea (BZ 55) Experientia (Basel) 15, 317 (1959)
MOSS, D G The estimation of BZ 55 and sulphonamides in blood sugar filtrates J cl[illegible]
Path 10, 371—372 (1957)
MOSS, J M, and DE WITT E DE LAWTER Metahexamide in diabetes therapy Ann. N[illegible]
Acad Sci 82, 614—617 (1959)
— — and J J CANARY The results of the treatment with tolbutamide of 200 diabet[illegible]
[illegible]
Lancet 1958 II, 553—554
— and I WANG Intermittent sulphonylurea therapy in the management of diabetes mellitu[illegible]
Diabetes mellitus 3 Kongr der Internat Diab Feder Dusseldorf 1958 470—47[illegible]
[illegible]
(1958)
O'DONOVAN, C J Analysis of long term experience with tolbutamide (Orinase) in the
[illegible]
902—904
[illegible]
— Die Zitronensaureausscheidung im Harn nach Verabfolgung von N (4 Methyl benzol
sulfonyl) N' but[illegible]id (D 860) Naturwissenschaften 44, 12 (1957)
— Erste [illegible] guanid Verbindungen in der Therapie des Diabetes mellitus

Biol sper 32 48 (1956)
— Influenza dell acido tioctico sul ricambio dei carboidrati II) Boll. Soc ital Biol. sper 32 82 (1956)

811–812
PEARLMAN, W The clinical results of the treatment of diabetes mellitus with DBI (Phenformin) Symposium on "A New Hypoglycemic Agent, Phenformin (DBI)" Houston (Texas) 1959
PELLEGRINI, R. Ricerche sperimentali sul un nuovo sulfamidico ad azione ipoglicemizzante Arch ital Sci farmacol 6 299–304 (1956)
PENNIALL, R Effects of salicylic acid on aerobic respiration of rat brain preparations Fed

(Texas) 1959

(1959)

Pfi

87–105

1551
— — — G Treser u M Otto Das Problem des Sekundärversagens der oralen Diabetes

19 71 19 —204
Pines K L F Leifer and De Witt Goodman Influence of chlorpropamide upon post

Plattner H C Études sur le mode d action des sulfonylurées dans le diabète humain Rev franç Ét clin biol 1957 II 803—807
Études sur le mode d action des arylsulfonylurées hypoglycémiantes Helv med Acta 26 829—839 (19 9)

G Thieme
G T Mouratoff R J Gadek and F J King Phenethylbiguanide a new orally given hypoglycemic agent J Amer med Ass 171 2 2—237 (1959)
Popper H Pathological findings in jaudice associated with iproniazid therapy Amer J med Ass 168 223 —2242 (1958)
Rossner W Betrachtungen zur Agranulozytose durch orale Antidiabetika anläßlich eines tod

Rod Hom S et H C Plattner Influence d un sulfamide hypoglycémiant sur la synthèse

1449—1475 (1957)

QUITTZOW G R SPIES u G WUNDRAK WALDHEIM Zur Frage der hepatotoxischen Wirkung chronischer Sulfonamidgaben im Rahmen der oralen Diabetestherapie Wien med Wschr 107 464 466 (1957)
RADDING R S Metabolism of electrolytes with the use of DBI Symposion on A New Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI) ' Houston (Texas) 1959
RAFAELSEN O J Action of oral antidiabetic drugs on the carbohydrate metabolism of isolated rat diaphragm In Diabetes mellitus III Kongreß der International Diabetes Federation Dusseldorf, 1959 Stuttgart Georg Thieme 1959
— Action of oral antidiabetic drugs on carbohydrate metabolism of isolated rat diaphragma Metabolism 8 195—204 (1959)
— and K LUNDBAEK Action of carbutamide on isolated diaphragm of alloxan diabetic rats Metabolism 8 757—761 (1959)
RALLI E P and A M TIBER The comparative effects of synthalin and insulin on the depancreatized dog J Pharmacol exp Ther 37 451—461 (1929)
PAMEL, CL et J R HOFSTETTER Traitement ambulatoire des diabétiques avec un sulfamide hypoglycémiant Praxis 1956 356
RANDLE P J Anaerobic uptake of glucose in vitro by the isolated rat diaphragm Nature (Lond) 178 983—984 (1956)
— and G H SMITH Regulation of the uptake of glucose by the isolated rat diaphragm Biochem biophys Acta 25 442—443 (1957)
— Regulation of glucose uptake by muscle I The effects of insulin anaerobiosis and cell poisons on the uptake of glucose and release of potassium by isolated rat diaphragm Biochem J 70 490 (1958)
RATHERY F R KOURILSKY et S GIBERT Effet de synthalin sur le glucose de sang du chien dépancréaté C R Soc Biol (Paris) 99 282 (1928)
— — Effet de synthalin sur le glucose de sang du chien normal C R Soc (Paris) 99 284 (1928)
J MILLOT et R KOURILSKY Etude des modifications histologiques dues à l action de la synthaline C R Soc Biol. (Paris) 97 523 (1927)
RAUSCH STROOMANN J G u J KRACHT Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungs mechanismus von Nadisan Verh dtsch Ges inn Med 62 518—520 (1956)
u H SAUER 17 Hydroxy corticosteronspiegel im Plasma unter Therapie mit N_1 Sulfanilyl N_2 N Butylcarbamid Klin Wschr 1957 550—551
— — Steroidhormonuntersuchungen unter Therapie mit Nadisan Klin Wschr 34 707 (1956)
READ W O and J H FODDEN Influence of synthalin A on glucose absorption in normal and experimental diabetic animals Metabolism 3 456—461 (1954)
RECANT L and G L FISCHER Studies on the mechanism of tolbutamide hypoglycemia in animal and human subjects Ann N Y Acad Sci 71 62—70 (1957)
RECKNAGEL K Diabetes mellitus — BZ 55 — D 860 und Glukagon Medizinische 1956 1633—1639
REICHARD G A A G JACOBS B FRIEDMANN PH R KIMBEL N J HOCHELLA and S WEINHOUSE Effects of insulin and tolbutamide on production and utilization of blood sugar Metabolism 8 486—493 (1959) Ann N Y Acad. Sci 82 412—419 (1959)
REID J Dinitrophenol and diabetes mellitus Brit med J 2 724—727 (1938)
— The insulin equivalence of salicylate Brit med J 1 897—900 (1959)
A J DOUGALL and M M ANDREWS Aspirin and diabetes Brit med J 2 1071—1074 (1957)
REINWEIN H Über die therapeutische Verwendbarkeit des Galegin bei Diabetikern Munch med Wschr 1927 1794
RENOLD A E D B MARTIN B R BOSHELL and G W THORN Studies on the site of action of the arylsulfonylureas in man Ann N Y Acad Sci 71 71—80 (1957)
A I WINEGRAD E R FROESCH and G W THORN Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives Metabolism 5 757—767 (1956)
G R ZAHND B JEANRENAUD and B R BOSHELL Some effects of tolbutamide and chlorpropamide in vitro Ann N Y Acad Sci 74 490—498 (1959)
RICHTER H Über die Blutzuckersenkung durch N (4 Aminobenzolsulphonyl) N n butyl harnstoff und N-(4 Methylbenzolsulphonyl) N n butylharnstoff nach Leberausschaltung Naturwissenschaften 45, 165 (1958)
RICKETTS H T H L WILDBERGER and H SCHMID Long term studies of the sulfonylureas in totally depancreatized dogs Ann N Y Acad Sci 71 170—176 (1957)
RIDOLFO A S and W R KIRTLEY Clinical experiences with carbutamide an orally given hypoglycemic agent J Amer med Ass 160 1285 (1956)
ROBBERS H u F SPECK Die Nadisanbehandlung des Diabetes mellitus Dtsch med Wschr 1956 1278
R CANDELA J L y R R CANDELA Acción de la carbutamida (BZ 55) sobre el efecto insulínico del plasma Rev ibér Endocr 4 413—415 (1957)

Ro

Ro

Root, M. A.: Pharmacology of carbutamide (p-aminophenylsulfonylbutylcarbamide). J. Pharmacol. 119, 468–478 (1957).

burg

Wschr.

... Ratten

Scholz
448–454

— — — — — — Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen. Med. u. Chem. 6, 61–118 (1958).

Sachsse, B.: Akute Belastungen mit D 860 im Hinblick auf die orale Diabetestherapie. Ärztl. Wschr. 1957, 870–871.

— — e G. Furitano: Sul meccanismo dell' azione ipoglicemizzante dell' acido tioctico. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 32, 725 (1956).

Schliack V u I Schilling Zur Therapie tuberkulöser Diabetiker mit blutzuckersenkenden Harnstoffderivaten I II u III Schriftenreihe zur Z ges inn Med (Leipzig) 11 7—41 (19 9)
Schmidt C H H B Hughes and C C Smith On the pharmacology of N parachlorophenyl N₁ isopropylbiguanide (paludrine) J Pharmacol exp Ther 90 233 (1947)
Schmidt R Über glykämische und glykosurische Dyskrasien Med Klin 1924 511—516
— Klinik des asthenischen Überdruckdiabetes Klin Wschr 1930 1969—1974
Schmid R u R Blobel Zur Frage der Beeinflussung der A Zellen der Langerhansschen Inseln durch das Antidiabeticum D 860 Endokrinologie 34 155—161 (1957)
Schnall, Ch and J S Wiener Nephrosis occurring during tolbutamide administration J Amer med Ass 167 214—215 (1958)
Schneeweiss J W Gassmann u A Büding Klinische Erfahrungen mit dem peroralen Antidiabeticum Invenol Ärztl Wschr 1956 266
Schneider J A E D Salgado D Jaeger and Ch Delahunt The pharmacology of chlorpropamide Ann N Y Acad Sci 74 427—442 (1959)
Schöffling K Diskussion zu Creutzfeldt W u St Schlagintweit Dtsch med Wschr 1957 1541
— E F Pfeiffer, H Steigerwald I Bachrach u U Becker Die Nebenwirkungen der langfristigen D 860-Behandlung Dtsch med Wschr 1957 1537—1539
— — G Treser H Ditschuneit H Steigerwald u M Otto Erfahrungen bei der ambulanten Einstellung und Dauerbehandlung von 758 Zuckerkranken mit D 860 Dtsch med Wschr 1957 1515—1518
Scholer H F L and J H Gaarenstroom The effect of BZ 55 on the pancreatic islets Acta endocr (Kbh) 29 147—159 (1958)
Scholz J u A Bander Pharmakologie des D 860 Dtsch med Wschr 1956 825—826
Schreus H Th u H Ippen Photoallergie hervorgerufen durch ein orales Antidiabeticum Dtsch med Wschr 1958 98
Schricker K T Ergebnisse der peroralen Therapie des Diabetes mellitus Med Klin 1958 57—59
Searle G L G E Mortimore R E Buckley and W A Reilly Plasma glucose turnover in humans as studies with C^{14}-glucose Influence of insulin and tolbutamide Diabetes 8 167—173 (1959)
— R D Palmer and W A Reilly Influence of insulin and tolbutamide on glucose oxidation in man Metabolism 9 88—90 (1960)
Segal S T F Frawley and J Foley A comparison of tolbutamide and insulin on infused pentoses A study in man Diabetes 6 422—425 (1957)
Seidler I W Endres R Seus, M Furthmüller F Martini Th Dorfmüller u G Stötter Erfahrungen mit zweijähriger Behandlung mit Rastinon Dtsch med Wschr 1957 1518—1523
Seltzer H S and W L Smith Plasma insulin activity in human diabetes during hypoglycemic response to tolbutamide and indole 3 acetic acid Proc Soc exp Biol (N Y) 100 171—174 (1959)
— and W L Smith Plasma insulin activity after glucose Diabetes 8 417—424 (19 9)
Seydl, G u H Schulleri Zur Behandlung des Diabetes mellitus mit Biguanid Med Klin 1959 1081
Shannon I A S Farber u L Troast The measurement of glucose T_m in the normal dog Amer Physiol 133 752 (1941)
Shapiro L S Chemical properties of DBI and other hypoglycemic biguanides Symposium on A New Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI) Houston (Texas) 1959
Shepherd jr H G and J H McDonald Effect of Phenethylbiguanide on serum inorganic phosphate Proc Soc exp Biol (N Y) 102 390—392 (1959)
— The binding affinity of purified plasma proteins for phenethylbiguanide an oral hypoglycemic compound (In press)
Sherif M A F M B Razzak and A M Hassaballah Comparative study of some imidazoline derivatives and dihydrogenated ergot alkaloids on blood sugar and gastric acidity Arch int Pharmacodyn 110 1 9 (1957)
Shoemaker W C R Mahler and J Ashmore The effect of insulin on hepatic glucose metabolism in the unanesthetized dog Metabolism 8 494—511 (1959)
— — D F Elrick and A B Hastings The hepatic glucose response to insulin in the unanesthetized dog J biol Chem 234 1631—1633 (1959)
Signorelli S Tolerance for alcohol in patients on chlorpropamide Ann N Y Acad Sci 74 900—903 (19 9)
e P Pota La nostra esperienza sull impiego terapeutico di una nuova sulfanilurea N propil N (p cloro-benzensulfonil)urea P 607 per via orale nel diabete mellito Minerva med (Torino) 50 253 2—42 (1959)

Silver, A. A., and H. Nagel The effects of chronic administration of tolbutamide (orinase) in [illegible]

physiol Chem [illegible]

Singer, H. Über Aspirin. Beitrag zur Kenntnis der Salicylwirkung. Pflügers Arch. ges. Physiol 84, 527–546 (1901)

Singh, I., and P. N. Bardhan Tolbutamide in the treatment of angina pectoris. Lancet 1959 II, 1141–1142

Siperstein, M. D. Inter relationships of glucose and lipid metabolism. Amer. J. med. 26, 685–702 (1959)

Smith, M. J. H. The effect of salicylate on the glycosuria and hyperglycemia induced by cortisone in the normal rat. Biochem. J. 52, 649–652 (1952)

zur

sod
rol

len

SPÄTH E u S PROKOPP Über das Galegin Ber dtsch chem Gesell 57 474—480 (1924)
SPINGLER H Über eine Möglichkeit zur colorimetrischen Bestimmung von N-(4-Methyl benzol-sulfonyl) N Butyl Harnstoff im Serum Klin Wschr 35, 533—535 (1957)
SPROULL D H The glycogenolytic action of Na salicylate Brit J Pharmacol 9 121—124 (1954)
STAHL, J et M DORNER Activité insulinique et glucagonique d extraits de pancréas provenant de chiens traités par du BZ 55 Ann Endocr (Paris) 18 258—259 (1957)
STAHL, R u K BAHN Unsere Erfahrungen mit Synthalin Dtsch med Wschr 1927 1687—1689
STARKENSTEIN E Über die pharmakologische Wirkung kalziumfällender Säuren und der Magnesiumsalze Naunyn Schmiedebergs Arch exp Path Pharmak 77 45—82 (1914)
STAUB H Experimentelle Untersuchungen über Synthalinwirkung Z klin Med 108 607—658 (1928)
— u A JEZLER Zum Synthalinmechanismus Z klin Med 112 1—18 (1929)
— u O KUNZ Zum Synthalin Mechanismus Klin Wschr 1928 1365
STEELE R Use of C[14] glucose to measure hepat c glucose production following an intravenous glucose load or after injection of insulin Metabolism 8 512—519 (1959)
— Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output Ann N Y Acad Sci 82 420—430 (1959)
STEIGERWALD H E BÖHLE K SCHÖFFLING u E F PFEIFFER Das Verhalten des Inter mediärstoffwechsels unter Belastungen mit Insulin und D 860 bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern Dtsch med Wschr 1957 1554—1556
— E F PFEIFFER K SCHÖFFLING u H DITSCHUNEIT Bemerkenswerte klinische Beobach tungen unter D 860 Dtsch med Wschr 1957 1541—1542
— K SCHÖFFLING E F PFEIFFER u K MEYER Klinische Kontrolluntersuchungen nach Dauerbehandlung mit D 860 Dtsch med Wschr 1957 1525—1526
STEIGERWALDT F Perorale Therapie des Diabetes mellitus Therapiewoche 7 151—154 (1957)
STEINER D F and R H WILLIAMS Respiratory inhibition and hypoglycemia by biguanides and decamethylenediguanidine B och m biophys Acta 30 329—340 (1958)
— Actions of phenethylbiguanide and related compunds Diabetes 8 154—157 (1959)
— The effect of b guan de compounds upon respiratory enzymes Diabetes (in press)
STERLING K and F S CHODOS Radiothyroxine turnover studies in myxedema, thyreo toxicosis and hypermetabolism without endocrine disease J clin Invest 35 806 (1956)
STERNE J Du nouveau dans les antidiabetiques la N N-diméthylamminoguanyl guanidine Maroc méd 1957 1233 (Décembre)
— L action hypoglycémiante de la N N diméthylamminoguanyl guanidine Thérapie 1958 13
Traitement du diabete sucré par la N N D methyl Guanil Guanidine (LA 6023 gluco phage) Thérapie 1959 625—630
et D DUVAL Effets hypoglycémiantes de la N N dimethyldiguanide In D abetes mellitus III Kongreß der International Federation Dusseldorf 1959, S 443 Stuttgart Georg Thieme Verlag 1959
STERZING L Über eine generalisierte epidermolytische Reaktion bei der Behandlung des Diabetes mellitus mit BZ 55 Dtsch med Wschr 1958 100
STETTEN DE WITT Comments on the fate of and responses to insulin in the liver Metabolism 8 559—564 (1959)
STEWART G A Effets du BZ 55 et du D 860 sur certaines activités des hormones du lobe postérieur de l hypophyse et de l hexoestrol Ann Endocr (Paris) 18 196—203 (1957)
Effets du BZ 55 et du D 860 sur des animaux de laboratoire normaux ou rendus diabetiques par l administrat on d alloxane Ann (Paris) Endocr 18 230—245 (1957)
STEWART R C F U PIAZZA H HYMAN and D HURWITZ Chlorpropamide therapy of diabetes New Engl J Med 261 427—430 (1959)
STICH W, R MARX u M EHRHART Hämatologie des Diabetes mellitus und Rastinontherapie Dtsch med Wschr 1957 1533—1537
STÖTTER G Indikationen und Ergebnisse der oralen Diabetesbehandlung III Dtsch med Wschr 1958 1256—1260
Neue Ges chtspunkte der Pharmakotherap e des Diabetes mit Sulfonylharnstoffen Münch med Wschr 1958 1069—1073
u W CREUTZFELDT Die Harnzuckerausscheidung unter Cortison bzw Prednison und D 860 Dtsch med Wschr 19 6 840 841
G MOHNIKE W CREUTZFELDT R SEEGERS ST SCHLAGINTWEIT u H ULRICH Belastungs versuche mit Glukose Adrenalin und Glukagon bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter D 860 Dtsch med Wschr 1956 835—837
STOWERS J M L W CONSTABLE and R B HUNTER A clinical and pharmacological compari son of chlorpropamide and other sulfonylureas Ann N Y Acad Sci 74 689—695 (1959)
R F MAHLER and R B HUNTER Pharmacology and mode of act on of the sulphonylureas in man Lancet 1958 I 278 283

STRÄSSLE, R., u. A. PLETSCHER: Über Hemmung von Insulinase durch Sulfonylharnstoffe. Klin. Wschr. 1957, 719—722.

us in usual diabetic
Y. Acad. Sci. 74

nen bei Lactation,

Br. 1957

of the effect of oxygen ... insulin on the

TRINDER P Rapid determination of salicylate in biological fluids Biochem J 57 301 (1954)
TUCHMANN DUPLESSIS H et L MERCIER PAROT Sur l action tératogène de l amino phénu robutane (BZ 55) chez la ratte C R Soc Biol (Paris) 152 460—463 (1958)
— — Sur l action teratogène d un sulfamide hypoglycémiant Etude experimentale chez la ratte J Physiol (Paris) 51 65—83 (1959)
— — Influence de divers sulfamides hypoglycémiants sur le developpment de l embryon Etude expérimentale chez le rat Bull Acad nat Med (Paris) 143 238—241 (1959)
TULLOCH J A A multiplicity of reactions to carbutamide (BZ 55) therapy Diabetes 7 316—319 (1958)
TYBERGHEIN J and R H WILLIAMS Relationship of glucagon to the mode of action of oral antidiabetic compounds Clin Res Proc 4 124 (1956)
TYBERGHEIN J M Y D HALSEY and R H WILLIAMS Action of butyl tolylsulfonylurea on liver glycogenolysis Proc Soc exp Biol (N Y) 92 322—324 (1956)
— and R H WILLIAMS Metabolic effects of phenethyldiguanide A new hypoglycemic compound Proc Soc exp Biol (N Y) 96 29 (1957)
UEXKÜLL TH v Die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffderivaten Ther d Gegenw 97 300—309 (1958)
UHRY P G MARCEL M DUIZEND R VARIN M COHEN et TEXIER Résultats statistiques sur le traitement du diabete sucre par les hypoglycémiants de synthèse Bull Soc med Hôp Paris 73 630—638 (1957)
UMBER F Zur Synthalinbehandlung der Zuckerkranken Dtsch med Wschr 1927 1121
UNDERHILL F D and N R BLATHERWICK Studies in carbohydrate metabolism VI The influence of thyreoparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver J biol Chem 18 87 (1914)
— — Studies in carbohydrate metabolism VII The influence of subcutaneous injections of dextrose and of calciumlactate upon the blood sugar content and upon tetany after thyreoparathyroidectomy J biol Chem 19 119 (1914)
UNGAR G Pharmacology and toxicology of phenethylbiguanide (DBI) Symposium on A New Hypoglycemic Agent Phenformin (DBI) Houston (Texas) 1959
Diskussionsbemerkung Diabetes 9 179 (1960)
— L FREEDMAN and S L SHAPIRO Pharmacological studies of a new hypoglycemic drug Proc Soc exp Biol (N Y) 95 190 (1957)
S PSYCHOYOS and H A HALL Action of phenethylbiguanide, a hypoglycemic agent on tricarboxylic acid cycle Metabolism 9 36 (1960)
UNGER H Zur Frage der Wirksamkeit der Nikotinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel Z ges inn Med 14 924—926 (1959)
UNGER R H and L L MADISON Comparison of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and non diabetic subjects J clin Invest 37 627—630 (1958)
— — A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus Evaluation of an intravenous tolbutamide response test Diabetes 7 455—461 (1958)
— and N W CARTER Relative effectiveness of newer oral agents in the regulation of diabetic patients imperfectly controlled by tolbutamide studied with the frame work of a tentative subclassification of the disease Ann N Y Acad Sci 82 570—584 (1959)
VALLANCE OWEN J G F JOPLIN and R FRASER Tolbutamide control of diabetes mellitus, clinical responsiveness and insulin reserve Lancet 1959 I 584—586
VARELA B J A COLLAZO et I RUBINO Toxicité expérimentale d un derive polymethyle de la guanidine C R Soc Biol (Paris) 99 1444 (1928)
VARELA FUENTES B R CANZANI et J MILSTEIN Agranulocytose aigue avec insuffisance renale aigue létale pendant une dermatose provoquée par la drogue antidiabétique le BZ 55 Arch Mal Appar dig 46 305 (1957)
VAUGHAN M In vitro studies on the action of sulfonamide hypoglycemic agents Science 123 885 (1956)
Studies on the mechanism of action of orinase (tolbutamide) Diabetes 6 16—18 (1957)
VOELKEL A Erste Erfahrungen mit einer Insulin Nadisan Kombination zur Hypoglykämie behandlung der Psychosen Klin Wschr 1956 210—211
— J CH DRESLER u CH MOTHES Die kombinierte Hypoglykämie Behandlung der Psychosen mit Insulin und blutzuckersenkenden Substanzen Nervenarzt 28 220—221 (1957)
VOLK B W M G GOLDNER S WEISENFELD and S S LAZARUS Functional and histological studies concerning the action of sulfonylureas Ann N Y Acad Sci 71 141—151 (1957)
— and S S LAZARUS Pathogenesis of orinase induced betacell degranulation Diabetes 7 125—129 (1958)
— Significance of effectiveness of combined insulin orinase treatment in maturity onset diabetes Amer J med Sci 237 1—7 (1959)

patients and in primary and secondary tolbutamide failures. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, 625–631 (1959).

Stumm, H. D.: Untersuchungen über die Aktivität von Stoffwechselenzymen bei Lactation, Diabetes mellitus und Behandlung mit oralen antidiabetischen Mitteln. Dissertation, Freiburg i. Br. 1958.

TRINDER P Rapid determination of salicylate in biological fluids Biochem J 57 301 (1954)

316–319 (1958)

Hop Paris 73 630 638 (1957)
UMBER F Zur Synthalinbehandlung der Zuckerkranken Dtsch med Wschr 1927 1121
UNDERHILL, F D and N R BLATHERWICK Studies in carbohydrate metabolism. VI The influence of thyreoparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver J biol Chem 18 87 (1914)
— — Studies in carbohydrate metabolism VII The influence of subcutaneous injections of

Proc Soc exp Biol (N Y) 9 190 (1957)
— S PSYCHOYOS and H A HALL Action of phenethylbiguanide a hypoglycemic agent on

(1958)
A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus Evaluation of an intravenous tolbutamide response test Diabetes 7 455–461 (1958)

885 (1956)

125–128 (1958)
— — Significance of effectiveness of combined insulin orinase treatment in maturity-onset diabetes Amer J med Sci 237 1–7 (1959)

WICK, A N, E R. LARSON and G S SERIF A site of action of phenethylbiguanide ...

9 163—166 (1960)

1959 195—201
WILKINSON S Structure of hypoglycin A Chem and Ind 1958, 17—18
WILLIAMS, R H Diskussionsbemerkung Symposion on the hypoglycemic agents. Metabolism 8 557 (1959)
D C TANNER and W D ODELL Hypoglycemic action of phenethyl-, Amyl and ... diguanide Diabetes 7 87 (1958)
— and B W TUCKER Hypoglycemic actions of tolbutamide and carbutamide. Metabolism 5 801—806 (1956)

Fed Proc 11, 433—434 (1952)

— u W LANGENBECK Beiträge zu Abbau und Ausscheidung von N (4 Methylbenzol-sulfonyl) N butylharnstoff (D 860) Hoppe-Seylers Z physiol Chem 316, 15...
WOLFF F W G A STEWART and M P CROWLEY Trial of an oral hypoglycemic ... diabetes Brit med J 1958II, 440—445

ZAWACKI F u F JUNG Über neue blutzuckerwirksame Verbindungen Klin Wschr 19.. 363—364
ZEFFREN L and S SHERRY Effects of prolonged tolbutamide therapy on hepatic function and serum cholesterol of adult diabetic patients Metabol am 6 504—508 (1957)
ZUNZ E et J LA BARRE Action de la décaméthylène diguanidine sur la sécrétion interne du pancréas Arch int Pharmacodyn 34 442—463 (19.8)
ZUBY H Die Einwirkung von Phenylbutazon (Butalidon Butazolidin) auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei Diabetikern Z ges inn Med 14 897—901 (19.9)
ZWAHO H u M JACUBETT Über die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Pyribenzamin (Benzyl pyridyl dimethyl Äthylen diamin) Biochem Z ... 3..—362 (19..)

Einleitung

Mit der Entdeckung des Insulins und der Herstellung *hochgereinigter* und kristalliner Insulinpräparate deren Wirkungsdauer durch die verschiedenen *Zusätze nahezu beliebig zu variieren ist* schien das Problem der Behandlung des menschlichen Diabetes mellitus zunächst gelöst Dennoch ist auch seitdem nach oral applizierbaren blutzuckersenkenden Substanzen gesucht worden um den Diabetiker von der Belästigung durch die tägliche Insulininjektion zu befreien

Neben diesem äußerlichen Grund gibt es aber auch noch tiefere Gründe für eine Suche nach blutzuckersenkenden Substanzen die sich als Antidiabetica verwenden lassen Einmal ergab die Erforschung der Pathophysiologie des Diabetes mellitus Hinweise dafür daß diese Stoffwechselstörung keineswegs immer auf *einem einfachen Insulinmangel* beruht *sondern in vielen Fällen andere dem* Insulineffekt entgegengesetzte Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen So wurde seit langem empirisch dem Begriff des Insulinmangeldiabetes der vorwiegend beim Jugendlichen und Asthenischer angetroffen wird der Begriff des sthenischen Überdruckdiabetes (R SCHMIDT 1924 1930) bzw des Gegenregulationsdiabetes (BERTRAM) bzw des Überfunktionsdiabetes (BARTELHEIMER 1940) bzw des hypoplethorischen diabetes (LAWRENCE) gegenübergestellt bei dem eine positive *Korrelation zum pyknisch hyperplastischen Körperbau mit Fettsucht* und Hochdruckneigung besteht (BARTELHEIMER 1940 APPEL 1951) Bei diesem Diabetestyp findet sich keine Neigung zur Ketose und ein niedriges Insulin Glucose Äquivalent also eine relative Insulinresistenz (FALTA) deren Ursache hormonaler Natur (ein Übermaß an blutzuckersteigernden Hormonen aus Hypophysen*vorderlappen und Nebennieren und möglicherweise an Glucagon) sein oder* mit einem abnorm gesteigerten Insulinabbau im Organismus insbesondere in der Leber (Insulinase System MIRSKY 1949 1956) zusammenhängen *kann* Auch Störungen der Leberfunktion (Leberdiabetes NAUNYN) bzw ihrer Enzyme sowie Insulininhibitoren im Serum (BORNSTEIN und PARK BORNSTEIN 1953 BAIRD und BORNSTEIN) *kommen pathogenetisch* für die Entstehung einiger Diabetesformen in Frage

Diese im einzelnen noch hypothetischen *Vorstellungen erhielten eine grund*sätzliche Stütze durch Untersuchungen über den Insulingehalt im Blutplasma und im Pankreas menschlicher Diabetiker BORNSTEIN und LAWRENCE fanden im Plasma und WRENSHALL BOGOCH und RITCHIE sowie WRENSHALL und HAMILTON im Pankreas von jugendlichen Diabetikern (growth onset type Insulinmangel diabetes) nur geringe *Insulinmengen Ältere* Diabetiker (maturity onset type Überfunktionsdiabetes) hatten jedoch unabhängig von der Dauer ihrer Erkrankung noch reichlich (durchschnittlich 50% des Normalwertes) Insulin *im* Plasma und im Pankreas Es ergibt sich aus diesem Tatbestand rein theoretisch die Berechtigung nach Mitteln zu suchen die die kontra insularen Faktoren im Sinne einer *Dämpfung beeinflussen Damit wurde man* bei Diabetikern die nicht

an einem absoluten Ins —
pathophysiolo
Insulinverabre
Zum ande ... e nach einer 35jährigen Erfahrung in der Insulinbehandlung des Diabetes mellitus eingestanden werden, daß das Ins ...
nicht oder ungenügend im Stande ist d ...
(Retinopathie, Nephropathie, Arteriosk
durch die entscheidende Lebensverlänge ... der Insulinanwendung verdankt, sind wir mit diesen Sekundärerkran ...
worden. Die Suche nach ...
deres Anliegen
nicht nur die ...

der
nom
der
Die
Dizu
weite
mögli
Einze
auch
einstu
ziell a
zitiert
den k
und
in str
kunge
versch ... infolge ihrer derzeitigen
klinis ...

Blutzuckersenkende Sulfonamidderivate

A. Thiodiazol-Derivate

Die erste — freilich nicht weiter beachtete — Mitteilung über eine blutzuckersenkende Eigenschaft verschiedener Sulfonamide beim ...
SAVAGNONE (1941). Über Blut ...

... VEDEL und SCHAAP die Beobachtung, daß
... aminobenzolsulfonamido) 5-isopropyl-thiodiazol (VK 57, 2254 RP, IPTD)

ein von Vonkennel und Kimmig synthetisiertes Sulfonamid bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand schwere hypoglykamische Zustande auslosen kann Zwei Patienten starben sogar im Schock Weitere Untersuchungen an gesunden Personen ergaben daß die blutzucl ersenkende Wirkung der Substanz dem Sulfonamidblutspiegel parallel geht (Janbon Lazerges und Metropolitanski) Loubatières gebuhrt das Verdienst die Bedeutung dieser Entdeckung sofort erkannt zu haben Er widmete dem Mechanismus der Blutzuckersenkung durch IPTD ausgedehnte experimentelle Untersuchungen an Hunden und Kaninchen und diskutierte bereits 1946 die therapeutischen Moglichkeiten die sich fur die Diabetestherapie aus dieser Entdeckung ergeben konnten Die Befunde von Loubatières verdienen eine gesonderte und ausfuhrliche Besprechung weil dieser Autor am IPTD bereits die wesentlichen experimentellen Daten erarbeitet hat die bis heute fur die ganze Gruppe der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate Gultigkeit haben was besonders im deutschen Schrifttum haufig ubersehen wird

I. Experimentelles

Loubatières (a — e) fand daß IPTD bei Hunden und Kaninchen zu regelmäßigen reversiblen Blutzuckersenkungen fuhrte die der Höhe des Sulfonamidspiegels im Blut parallel gingen Wiederholte große Gaben verursachten bei Hunden einen schweren glykopenischen Zustand Mehrtagige IPTD Zufuhr erhohte den Leberglykogenbestand um ein Vielfaches Beim pankreaslosen Hund und idiohypophysaren Diabetes des Hundes war IPTD unwirksam Beim 5/6 bis 9/10 teil pankreatektomierten Tier war eine eindeutige Wirkung auf den Blutzucker jedoch nachzuweisen Beim mittelschweren Alloxandiabetes des Kaninchens ließ sich durch IPTD fur die Dauer der Medikation die Glykosurie unterdrucken nach Absetzen des Mittels kehrte sie jedoch in gleicher Starke wieder In Anastomoseversuchen (Verbindung der Vena pancreatica eines Spenderhundes mit der Vena jugularis eines Empfangerhundes) ergab sich nach IPTD ein deutlicher Blutzuckereffekt beim Empfangerhund Loubatières schloß aus seinen Versuchen daß IPTD die Insulinsekretion der B Zellen stimuliert

In die gleiche Richtung wies die Beobachtung von La Barre und Reuse daß IPTD (i v) beim leichten Alloxan Diabetes des Hundes den Blutzucker senkt beim schweren Alloxan Diabetes aber unwirksam ist Untersuchungen uber Beziehungen zwischen chemischer Struktur und blutzuckersenkender Wirkung ergaben daß die parastandige Aminogruppe am Benzolkern fur den Blutzuckereffekt unentbehrlich ist wahrend die aliphatische Seitenkette am Thiodiazol in gewissem Umfang ohne Verlust der blutzuckersenkenden Wirkung variiert werden konnte (Loubatières 1944b Bovet und Dubost) Diese älteren Ergebnisse mussen nach neueren Untersuchungen (Ruschig u Mitarb 1958a und b) insofern revidiert werden als offensichtlich bei der Thiodiazolreihe genauso wie bei den Sulfonylharnstoffen dem Sulfanilyl Rest keine prinzipielle Bedeutung fur das Zustandekommen einer Blutzuckersenkung zukommt

Nachdem es dann mehrere Jahre um das IPTD still gewesen war setzte 1954 und 1955 eine neue Diskussion uber den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen ein als v Holt u Mitarb eine A Zellschädigung und einen totalen A Zelluntergang nach IPTD bei Kaninchen und Ratten beschrieben (v Holt Kroner und Kühnau 1954 1955a und b v Holt und Ferner) Die Autoren erklärten die blutzuckersenkende Wirkung des Sulfonamids bei normalen Tieren mit einer unkompensierten Insulinwirkung nach Ausfall der A Zellen Bei alloxandiabetischen Tieren wurde das Bild der sogenannten Entinselung beschrieben und die fehlende diabetische Hyperglykamie auf den Ausfall der Glucagonproduktion

uckersenkung war nicht nachzuweisen GEPTS CHRISTOPHE und BELLENS 1956a) fanden nach IPTD bei Ratten lediglich Degranulationen der A Zellen edoch keine degenerativen Veranderungen und keine Reduktion ihrer Zahl eine Entinselung war niemals zu beobachten Bei vollalloxandiabetischen Ratten ehlte ein sicherer blutzuckersenkender Effekt (CHRISTOPHE BELLENS und GEPTS 1956a) Demnach laßt sich die beim normalen Tier regelmaß g nachzuweisende

harnstoffe hat Diese Untersuchungen bestatigten im wesentlichen die alten Ergebnisse LOUBATIÈRES brachte weiteres Material fur seine These eines pankreatischen Angriffspunktes des IPTD im Sinne einer Insulinsekretionsstimulierung (LOUBATIÈRES 1955a LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS 1955 LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS und SASSINE 1956) Gleichzeitige Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakt verminderten die IPTD Wirkung beim Hund die successive Entfernung von Nebenniere Schilddruse Nebenschilddruse Gonaden und Hypophyse schwachte die Blutzuckersenkung nicht ab wahrend die Pankreatektomie sofort den blutzuckersenkenden Effekt aufhob (LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS SASSINE 1956) Das von LOUBATIÈRES beschriebene Phanomen der Heilung des Alloxandiabetes fand eine

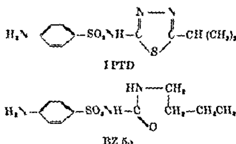
BORG 1955a) HOUSSAY und PENHOS beobachteten nach IPTD bei adrenalekto

verlangert die Insulinwirkung beim pankreaslosen bzw eviscerierten Hund d h es bedarf zur Wirkung des IPTD beim Hund lediglich einer gewissen Menge an zirkulierendem Insulin nicht jedoch der Anwesenheit von intakten B Zellen (LOUBATIÈRES BOUYARD FRUTEAU DE LACLOS SASSINE und ALRIC 1956 HOUSSAY PENHOS URGOTTI TEODOSIO APELBAUM und BOWKETT 1957)

Alle diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den spater zu besprechenden Befunden nach Sulfonylharnstoffgaben so daß im allgemeinen an

einem gleichartigen Wirkungsmechanismus nicht gezweifelt wird. Anlaß zu divergierenden Ansichten in diesem Punkte gaben jedoch die oben erwähnten erstmalig von v. HOLT beschriebenen A-Zellveränderungen nach IPTD, die erst jüngst wieder von KRACHT (1959) für die Ratte bestätigt wurden. Diese Frage muß also noch offen gelassen werden, obwohl auch in mehreren histologischen Untersuchungen wiederum keine A-Zellschäden nach IPTD gefunden wurden (BENCOSME, MARIZ und FREI; DE BASTIANI und GRANATA; MIYAKE sowie LUNDBAEK und NIELSEN). Entsprechend vermißten VUYLSTEKE und DE DUVE nach IPTD die von v. HOLT, KRONER und KÜHNAU (1956a) beschriebene Glucagonabnahme im Pankreas. Man wird also zumindest sehr zurückhaltend sein müssen bei einem Versuch, das IPTD von den Sulfonylharnstoffen als alphacytotoxische Substanz abzutrennen, zumal die übrigen experimentellen Daten sich vollkommen mit denen der Sulfonylharnstoffe decken. Die inkonstanten A-Zellveränderungen sind unseres Erachtens nur ein Nebeneffekt des IPTD und weder geeignet, den Wirkungsmechanismus der Blutzuckersenkung, noch die Rolle der A-Zellen bei der Blutzuckerhomöostase und der Entstehung der diabetischen Hyperglykämie zu erklären. Das ergibt sich vor allem aus der Wirkungslosigkeit des IPTD und anderer Thiodiazolderivate beim schweren Alloxandiabetes (CHEN, ANDERSON und MAZE 1946; LA BARRE und REUSE 1947; CHRISTOPHE, BELLENS und GEPTS 1956a; LOUBATIÈRES, BOUYARD, FRUTEAU DE LACLOS und SASSINE 1957), wobei ja lediglich die B-Zellen, jedoch nicht die A-Zellen fehlen bzw. stark reduziert sind. Wie sehr sich übrigens IPTD und die Sulfonylharnstoffe strukturell ähneln, kommt zum Ausdruck, wenn man BZ 55 in der von MCLAMORE u. Mitarb. (1959) benutzten Form schreibt (vgl. Tab. 1).

Tab. 1



II. Klinische Erfahrungen mit Thiodiazolderivaten

Erst kurz nach den ersten Berichten über eine erfolgreiche Behandlung des menschlichen Diabetes mit Sulfonylharnstoffen erschienen nun auch Mitteilungen über erfolgreich mit IPTD behandelte Diabetiker (LOUBATIÈRES 1955a und b; LOUBATIÈRES, BOUYARD und FRUTEAU DE LACLOS 1956; LOUBATIÈRES 1957; AZERAD 1956; URY u. Mitarb. 1957). Therapeutische Erfolge wurden bei der gleichen Patientengruppe (sthenische Patienten, deren Diabetes erst nach dem 45. Lebensjahre aufgetreten war und deren Insulinbedarf nicht wesentlich über 20—30 E/Tag lag) erzielt, die auch auf die Sulfonylharnstofftherapie anspricht (s. unten). Die Dosis beim Menschen betrug nur $^{1}/_{10}$ bis $^{1}/_{20}$ der üblicherweise im Tierversuch gegebenen IPTD-Mengen. Mit diesen Erfolgen rückte das IPTD auch klinisch in unmittelbare Nähe der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe, und die mit IPTD ausgeführten experimentellen Untersuchungen konnten mit Recht als Modell für die Erforschung des Wirkungsmechanismus auch dieser Stoffe angesehen werden.

genugender Effekt trat mit IPTD 3mal mit D 860 einmal auf Eine *gute* Wirkung

behandelten Patienten wahrend der kurzen Beobachtungszeit keinerlei Neben

Die gleiche Wirksamkeit wie D 860 und BZ 55 soll das p Aminobenzolsulfamido tertiobutyl Thiodiazol (2259 RP) haben (LOUBATIÈRES 1957) D eses Praparat ist in Frankreich als Glipasol im Handel Die Indikat onen sind die gleichen wie fur die Sulfonylharnstoffe UHRY u Mitarb behandelten 35 Diabetiker mit 2259 RP

DAVIS KERR und BOGOCH (1959) von Interesse die bei 31 Patienten nach 8 bis 50tagiger Behandlung mit 2259 RP in 17 Fallen eindeutige Zeichen einer Leber schadigung beobachteten 5 ikterische Patienten wurden leberpunktiert wobei sich fokale Nekrosen und periportale Infiltrationen ze gten D e Autoren warnen daher vor dem Gebrauch dieser Substanz

B Sulfonylharnstoffe

Loranil und dem sehr ahnlichen N_1 Sulfanilyl N_2 butylcarbamid 1951—1952 experimentelle und klinische Untersuchungen uber d e bakteriostatischen und

festgestellt (KLEINSORGE 1956a BARTH und KLEINSORGE) Der Versuch einer systematischen D abetesbehandlung wurde jedoch wegen moglicher toxischer Schaden nicht unternommen und von einer Verwendung der Substanzen zur bakteriostatischen Therapie wegen der beobachteten gefahrlichen Hypoglykamien abgeraten Von d esen fruhen Untersuchungen erfuhr die Offentlichkeit freilich erst nach der Publikat on von FRANKE und FUCHS im Jahre 1955 die uber die

erste erfolgreiche systematische Behandlung des Diabetes mellitus mit BZ 55

Effekt nicht an die Sulfanilylgruppierung gebunden ist sondern auch dem

Im folgenden wird zunächst nur über BZ 55 und D 860 berichtet. Die Besonder heiten von Chlorpropamid und Metahexamid sollen anschließend gesondert auf Handel ist und wieder aus gesamte Stoff gruppe gibt das folgende

I. K

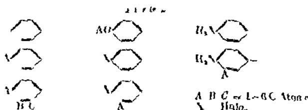
Es darf logisch geben über vorliegen gen zwischen den Mitteil als 850 McLAMORE untersucht zen Lamo der bl die makologische gen konnten

D e Verbin lungen a
allgemeinen Formel als



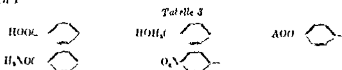
Dal ei muß
(Atom

I i uie folgen len Regeln erarl eitet wobei R_2 im allgemeinen
n Butylrest war d r im folgen len nicht ber
sul stit



Ur H wirksam ist hingegen ein m t
Lw tere
Wirl ung Gruppen
(s auch T

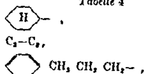
Tabelle 3



auch
Um er
stens 2

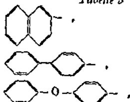
wirksam, wenn der Alkylanteil 2—4 C-Atome enthält. Phenylalkyläther sind weniger wirksam und Phenylmethan-Sulfonylharnstoffe sind wirkungslos (s. Tab. 4).

Tabelle 4



3. Sulfonylharnstoffe mit *verschiedenen cyclischen Systemen* als R_1 sind wirksam, so u. a. Naphthalin-, Tetralin-, Diphenyl- und Diphenyläther-Sulfonylharnstoffe, nicht aber Anthrachinon-Sulfonylharnstoffe und mit diesen verwandte Verbindungen (s. Tab. 5).

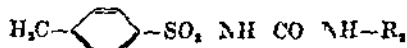
Tabelle 5



4. Keine feste Regel konnte bisher für die Verwendung verschiedener *Heterocyclen* als R_1 aufgestellt werden. Während z. B. Benzthiazol-Sulfonylharnstoff oder Thiophen-Sulfonylharnstoff blutzuckersenkend wirken, sind andere, z. B. 4-Phenyl-Thiazol-Sulfonylharnstoff unwirksam.

R_2

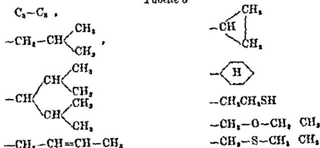
Bei der Besprechung der R_2-Komponente wird für R_1 im allgemeinen ein p-Tolylrest eingesetzt.



1. Die beste Wirksamkeit haben p-Tolyl-Sulfonylharnstoffe mit *aliphatischen und cycloaliphatischen Resten* von drei bis sechs C-Atomen als R_2, die Wirkung beginnt mit 2, läßt bei mehr als 7 nach und hört bei 12 C-Atomen wieder auf. Dabei können die Reste verschieden verzweigt sein, und es können einzelne Doppel-

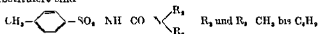
äthern. Dagegen macht die Einführung einer Hydroxy-Gruppe, eines basischen Restes oder einer Estergruppe in R_2 die Sulfonylharnstoffe wirkungslos (s. Tab. 6).

Tabelle 6



2 Die Verwendung von *aromatischen* oder *heterocyclischen Verbindungen* als R_2 führt häufig zu wirksamen aber auch zu stärker toxischen Substanzen Die u a als Vertreter substituierter Benzole untersuchten Phenyl p Tolyl p Methoxyphenyl p Dimethylanilid Sulfonylharnstoffe waren weniger wirksam und schlechter verträglich als die im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Verbindungen Bessere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit fanden sich bei der Einführung von Aryl alkyl Resten im Gegensatz zu Aryloxy alkyl Resten als R_2

3 Als besondere Form der p Tolyl Sulfonylharnstoffe sollen schließlich noch Verbindungen aufgeführt werden die am N doppelt mit kurzen aliphatischen Resten substituiert sind



b) N Sulfonyl N acylharnstoffe

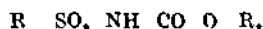
Sie können als besondere Untergruppe der Sulfonylharnstoffe mit der allgemeinen Formel



aufgefaßt werden Der Einfluß der Reste R_1 und R_2 auf die Blutzuckerwirkung der Substanzen verhält sich dementsprechend ähnlich wie bei den Sulfonylharnstoffen Die Struktur von R_2 übt besonders starken Einfluß aus

c) Sulfonylurethane

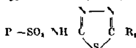
Der Harnstoff kann durch andere Derivate der Carbaminsäure und Thiocarbaminsäure ersetzt werden So wurden bestimmte *Sulfonylurethane* mit der allgemeinen Formel



als blutzuckersenkend gefunden R_1 und R_2 hatten auch hier einen sehr ähnlichen Einfluß auf die Wirkung wie bei den Sulfonylharnstoffen

d) 2 Sulfonamido 1,3 4 thiodiazole

Der Carbaminsäurerumpf kann auch in cyclischen Verbindungen eingebaut sein Als typischer Vertreter dieser Klasse ist das seit 1942 bekannte 2 (p Aminobenzolsulfonamido) 5 isopropyl thiodiazol (IPTD) zu nennen (vgl S 43ff)



Für die Substitution von R_1 und R_2 gelten etwa dieselben Regeln wie sie bei den Sulfonylharnstoffen besprochen wurden

e) Sulfonylthioharnstoffe

Die Sulfonylthioharnstoffe ($R_1-SO_2-NH-CS-NH-R_2$) sind nach Ruschig u Mitarb unwirksam nach McLamore u Mitarb sowie Zawacki und Jung

(Zawacki und Jung)

Tabelle 7

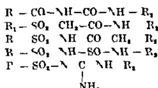
Abkürzung	Formel und chemische Bezeichnung	Trivialname	Warenzeichen
IPTD, 2254 RP	NH_2–C₆H₄–SO_2–NH–C(=N–N=)C–CH(CH_3)$_2$ (Thiodiazolring, S) 2 (p Aminobenzolsulfamido) 5 isopropyl thiodiazol		
2259 RP	NH_2–C₆H₄–SO_2–NH–C(=N–N=)C–C(CH_3)$_3$ (Thiodiazolring, S) 2 (p Aminobenzolsulfamido) 5 tertio-butyl thiodiazol	Glybuthiazol	Glipasol (Rhône Poulenc, Paris)
BZ 55	NH_2–C₆H₄–SO_2–NH–CO–NH–CH_2–CH_2–CH_2–CH_3 N_1 Sulfanilyl N_2 butyl carbamid	Carbutamid	Nadisan (C F Boehringer u Söhne, Mannheim) Invenol (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M Höchst) Oranil (VEB Chem Fabrik v Heyden, Radebeul/Dresden) Aventin (Orion, Finnland) Glucidoral (Les Laboratoires Servier, Frankreich) Inbuton (Vitrum Norwegen) Talanton (N V Organon, Oss/Holland)
D 860 U 2043	CH_3–C₆H₄–SO_2–NH–CO–NH–CH_2–CH_2–CH_2–CH_3 N (4 Methylbenzolsulfonyl N butylcarbamid	Tolbutamid	Rastinon (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M Höchst) Artosin (C F Boehringer u Söhne, Mannheim) Orabet (VEB Chem Fabrik v Heyden, Radebeul/Dresden) Orinase (The Upjohn Comp, Kalamazoo, Mich /USA) Dolipol (U C C, Frankreich) Areosal (Lundbeck u Co, Kopenhagen/Dänemark)

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Abkürzung	Formel und chemische Bezeichnung	Trivialname	Warenzeichen
K 386 D 990	CH_3–C_6H_4–SO_2–NH–CO–NH–CH(CH_2–CH_2)$_2CH_2$ 1-Cyclohexyl-3-p-Tolylsulfonyl-Carbamid bzw. N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-carbamid		Diaboral (Carlo Erba, Italien)
P 607 D 810	Cl–C_6H_4–SO_2–NH–CO–NH–CH_2–CH_2–CH_3 N-Propyl-3-p-Chlor-benzolsulfonyl-carbamid bzw. N-(p-chlorbenzolsulfonyl)-N'-propylcarbamid	Chlorpropamid	Diabenese (Chaz. Pfizer u. Co., Brooklyn 6, N. Y./USA)
W P 40 D 301	CH_3–$C_6H_3(NH_2)$–SO_2–NH–CO–NH–CH(CH_2–CH_2)$_2CH_2$ N-(3-amino-4-*Methyl-benzolsulfonyl*)-N'-Cyclohexylcarbamid	Metahexamid	

f) Unwirksame Sulfonylharnstoffe und Derivate

Weitere den Sulfonylharnstoffen verwandte oder doch ähnliche Verbindungsklassen waren in Blutzuckerversuchen unwirksam. Insbesondere führte jede weitere Änderung im Kern der Verbindung zur Unwirksamkeit. Die im folgenden aufgeführten Verbindungen waren alle unwirksam.



R – CO–NH–CO–NH – R_1
R_1 – SO_2–CH_2–CO–NH – R_2
R – SO_2–NH–CO–CH_2 – R_1
R – SO_2–NH–SO–NH – R_2
R – SO_2–N=C(–NH_2)–NH – R_1

II. Tierexperimentelle Untersuchungen mit BZ 55 und D 860

a) Pharmakologie und Toxizität

1. *Bestimmungsmethoden in Blut und Urin*

BZ 55 läßt sich im Serum und Urin mit der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939) oder durch Modifikationen dieser Methode (HAUSSLER 1956, MOSS 1957) nachweisen, da es als echtes Sulfonamid nach Diazotierung die typischen Farbreaktionen nach Zugabe eines Kupplungsreagens zeigt. Für D 860 sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt. Es wurden daher neue Methoden ausgearbeitet (SPINGLER 1957, FORIST, MILLER, KRAKE und STRUCK 1957). Die Foristsche Methode ergibt unsichere Werte (BAIRD und DUNCAN 1957), während die Spinglersche Methode (Verwandlung des D 860 durch Amylacetat in Butylamin, Reaktion mit Dinitrofluorbenzol

photometrische Bestimmung des gelben Dinitranilinderivates) sowohl im Serum wie im Urin nach zahlreichen Autoren und eigenen Erfahrungen zuverlässig arbeitet

2 Resorption aus dem Darmtrakt

Die Frage der Resorbierbarkeit ist von großer praktischer Bedeutung da es sich ja um oral zu verabreichende Medikamente handelt BZ 55 und D 860 sind

dieser Faktor keine Rolle da sie ebenso wie der Mensch über ausreichendes Darm alkali verfügen (SCHOLZ und BANDER, M A ROOT 1957a) Die Resorption aus dem Darmkanal ist bei Hunden und bei ausreichender Alkalizufuhr bei Ratten und Kaninchen vollständig wie Untersuchungen mit S^{35} markiertem D 860

enterohepatischen Kreislauf durch (BANDER und SCHOLZ PELLEGRINI 1956 QUATTRIN JACONO und BRANCACCIO SÜDHOF u Mitarb 1958)

3 Verteilung im Organismus, Gewebs und Eiweißbindung

An eviscerierten und nephrektomierten Kaninchen stellten WICK BRITTON und GRABOWSKI (1956) fest daß D 860 sich lediglich im Extracellularraum verteilt Dem entspricht die Beobachtung von BANDER und SCHOLZ (1956), daß

Leberzelle einzudringen vermag S^{35} markiertes BZ 55 wurde von GUGLIELMI und ZUCCONI außer im Urin in bemerkenswert hoher Konzentration in der Leber von Kaninchen gefunden (3 und 6 Std nach einmaliger Injektion 10fach höhere Konzentration als in anderen Organen und im Blut) Überhaupt hat BZ 55 nach den ausführlichen Untersuchungen von QUATTRIN, JACONO und BRANCACCIO (1957) bei Kaninchen und Meerschweinchen einen etwas größeren Verteilungs

gebunden (WITTENHAGEN MOHNIKE und LANGENBECK) Über die Festigkeit dieser Bindung ist nichts bekannt Sie kann beim D 860 wegen seiner kurzen Halbwertszeit jedoch nicht bedeutend sein

4 Abbau und Ausscheidung

sich BZ 55 *großtenteils als freies Sulfonamid im Serum* (FRANKE und FUCHS, ACHELIS und HARDEBECK, KLAUS und STRIPECKE)

D 860 wird bei verschiedenen Tieren (Kaninchen Meerschweinchen und

und LANGENBECK glauben jedoch, daß es sich bei den von MILLER u Mitarb

Die Ausscheidung der veranderten und unveranderten Sulfonylharnstoffe

dagegen verzogert weil bei dieser Species der Abbaumechanismus ein anderer ist (MOHNIKE WITTENHAGEN und LANGENBECK 1958 BANDER HAUSSLER und SCHOLZ 1957)

lich und soll spater erortert werden

eine Senkung der TM_G um 10% beobachtet (SHANNON u Mitarb 1941)

5 Plasmaspiegel und Blutzuckersenkung (Doswirkungsbeziehungen)

Die Doswirkungsrelation beim Tier wurde fur BZ 55 von ACHELIS und HARDEBECK MOHNIKE und HAGEMANN sowie M A ROOT (1957) und fur D 860 von BANDER HAUSSLER und SCHOLZ, DULIN, MORLEY und NEZAMIS HASSELBLATT und BASTIAN sowie HASSELBLATT und BLUDAU sorgfaltig studiert

Die Hohe des Plasmaspiegels korelliert stets gut mit der oral oder i v verabreichten Sulfonylharnstoffdosis Eine Blutzuckersenkung beginnt bei einem Plasmaspiegel von 10–20 mg %

Für BZ 55 ergab sich bei Kaninchen in einem begrenzten Bereich eine positive Dosiswirkungsbeziehung (50—250 mg/kg i v) während höhere Dosen zu Blutzuckersteigerungen führten und kleinere Dosen unwirksam waren (ACHELIS und HARDEBECK MOHNIKE und HAGEMANN M A ROOT) Auch bei Ratten fand ROOT (1957) bei Dosen von 50—150 mg/kg oral eine Zunahme der blutzuckersenkenden Wirkung 1000 mg/kg waren wesentlich weniger wirksam Die Abnahme

Nebenw

Hund s

der Blu

Ausche

kürzere Blutzuckersenkungen

Für das D 860 besteht eine gute Dosiswirkungsbeziehung ebenfalls nur in bestimmten Dosisbereichen die großenordnungsmäßig bei verschiedenen Species

trophinfusion (HASSELBLATT und BLUDAU) bei der Ratte zwischen 100 und 250 mg/kg D 860 c

zwischen 250 mg

messen an der Zal

Bei Überschreitung der jeweiligen Dosen trat eine Abnahme der blutzuckersenkenden Wirkung auf die im toxischen Bereich wie beim BZ 55 zu Blutzuckersteigerung führte Die Länge der Blutzuckerwirkung hängt wiederum von der Eliminationsgeschwindigkeit ab die beim Hund wesentlich verzögert ist weil der Abbaumechanismus bei dieser Species ein anderer ist (s S 55) Die Plasmahalbwertszeit für D 860 beträgt bei Kaninchen etwa 5 Std bei Hunden 24 Std

6 Bakteriostatische Eigenschaften

MOHNIKE LEWIS) Besonders hervorgehoben wird die Wirksamkeit gegenüber Ruhr Enteritis und Colibakterien (ORTEL und MOHNIKE) D 860 hat nur eine ganz geringfügige therapeutisch bedeutungslose Wirkung gegen grampositive Keime (Streptokokken Staphylokokken aerobe Sporenbildner) (ORTEL und MOHNIKE LEWIS) Das carboxylierte D 860 und das acetylierte BZ 55 sind ohne jeden bakteriostatischen Effekt Die Tetracyclinwirkung wird durch gleichzeitige Gabe von D 860 bei infizierten Mäusen nicht beeinflußt (LEWIS)

7 Toxicität beim Tier

α) Akute Toxicität Bei der akuten Toxicität der Sulfonylharnstoffe muß unterschieden werden zwischen den echten toxischen Effekten und den hypo

von BZ 55 (ACHELIS und HARDEBECK M A ROOT 1957) sowie nach oraler (CREUTZFELD und FINTER) und subcutaner (BERTHET SUTHERLAND und MAKMAN) Gabe von D 860 bei Kaninchen und Subcutangaben von D 860 bei Mäusen (HASSELBLATT und BASTIAN) beschrieben Sie lassen sich durch Glucosegaben

beheben Wıe auf S 56 erwähnt kommt es bei den meisten Spezies bei Über schreitung einer bestimmten Grenzdosis zu starken adrenergischen Gegen regulation die der Blutzuckersenkung entgegenwirken wodurch ein hypo glykamischer Schock ausbleibt Nach Nebennierenexstirpation läßt sich daher bei Ratten Hunden Katzen und Kröten sowohl mit BZ 55 wie mit D 860 schon mit relativ niedrigen D sen eine rasche und schwere Blutzuckersenkung mit hypoglykamischen Schocks erzeugen (DULIN MORLEY und NEZAMIS HOUSSAY und LENHOS HOUSSAY PENHOS TEODOSIO BOWKETT und APELBAUM GORDON BUSE und LUKENS) Dabei durfte die Adrenalinwirkung sich weniger in der Leber abspielen weil die Sulfonylharnstoffe im Gegensatz zum Insulin nicht zu einer Abnahme des Leberglykogens sondern zu einer Leberglykogenvermehrung fuhren

Blutzuckerwerten (SCHOLZ und BANDER MOHNIKE und HAGEMANN 1956 ANDER

s c 0 75 g/kg oral 2 5 g/kg fur die Ratte oral 4 0 g/kg (SCHOLZ und BANDER) Die histologische Untersuchung akut vergifteter Tiere ergab keine spezifischen Ver anderungen

β) Chronische Toxicität Chronische Toxicitatsversuche wurden an Ratten Kaninchen Hunden und Affen durchgefuhrt Dabei wurde bis zur 10fachen Menge der beim Menschen gebrauchlichen Tagesdosis bis zu 9 Monaten ver abreicht (ACHELIS und HARDEBECK v HOLT KRACHT KRONER und v HOLT 1956 KRACHT v HOLT und v HOLT ANDERSON WORTH und HARRIS SCHOLZ und BANDER CREUTZFELDT und FINTER 1956 CREUTZFELDT DETERING und WELTE BANDER HAUSSLER und SCHOLZ BANDER 1955) Eine Hemmung des

kungsmechanismus zu tun haben

Leber In den meisten chronischen Versuchen mit BZ 55 und D 860 wurden

sitat zu KNICK (1958) berichtete uber Leberschadigungen nach 8monatiger

Fütterung von 500 mg/kg D 860 an Ratten, konnte jedoch trotz gleicher Dosierung die entsprechenden Veränderungen in einer neuen Versuchsserie nicht reproduzieren (Knick 1959)

Eine Sonderstellung nimmt offensichtlich der Hund ein So wurde eine Abnahme der Bromsulfalein Clearance nach D 860 beim Hund beobachtet (Purnell u Mitarb, Elrick und Purnell) Sirek, Logothetopoulos und Best fanden bei normalen Hunden Lebervergrößerungen und Leberzellveränderungen (cytoplasmatische Einschlüsse und Gallethromben) nach chronischer Verabrei

-u den

men l

sehr

schlecht tolerieren wofür in erster Linie eine Leberschädigung verantwortlich sein dürfte So fanden Campbell und Lazidins (1956), Schambye (1957) Sirek und Best (1957) Ricketts Wildberger und Schmid (1957) Sirek Sirek Hanus Monkhouse und Best (1959) nach langfristigen Gaben von BZ 55 und D 860 bei pankreaslosen Hunden Fettleber Ikterus pathologische Bromthalein

jedoch nicht die oben erwähnten Leberbefunde bei normalen Hunden Es wird daher diskutiert daß beim Hund während des Sulfonylharnstoffabbaues auch toxische Zwischenprodukte auftreten Denn nach Mohnike, Wittenhagen und Langendeck wird D 860 beim Hund ja anders als beim Menschen und anderen Species abgebaut

Über die Beeinflussung von experimentellen Leberschädigungen durch BZ 55 und D 860 wird auf S 135f gesondert berichtet

Niere Von den meisten Untersuchern wurden keine morphologischen Nierenveränderungen nach BZ 55 und D 860 gefunden Vereinzelt kamen jedoch

(1957) stärkere degenerative Nierenveränderungen nach BZ 55 und D 860

D 860
gewich
Harte
bestati
Ausbil...
Solomon)

Anstieg des Serum
ostatische Wirkung
flussung der Schild

drusenfunktion bei therapeutisch ublichen Dosen ohne Bedeutung (McGavack u Mitarb 1957, s S 122)

Hypophyse Im allgemeinen wurden an der Hypophyse keine besonderen Veranderungen beschrieben Kracht v Holt und v Holt (1957) beobachteten

Nebennierenrinde Im Anfang einer Behandlung mit BZ 55 wird an der

Nebennierenmark Nach einmaliger Applikation von D 860 (Creutzfeldt und Finter 1956 Bander 1958) und BZ 55 (Gepts, Christophe und Bellens 1956b, Kracht, v Holt und v Holt) kommt es bei Kaninchen, Ratten und Mausen nach 6 und 12 Std zu Degranulationen und Vacuolisationen der adrenalinbildenden, teilweise auch der arterenolbildenden Zellen im Nebennierenmark Nach Creutzfeldt und Finter (1956) geht das Ausmaß dieser Veranderungen der

Nebennierenkatecholamine fanden als unter BZ 55 — In chronischen Versuchen erschien das Nebennierenmark normal

Keimdrusen und Schwangerschaft Kracht v Holt und v Holt sahen nach 7monatiger BZ 55 Zufuhr bei Ratten eine beginnende Atrophie der Samen

Glucosegaben wesentlich schwacher waren Sowohl das D 860 wie das Insulin

zuckersenkende Sulfonamide hatten bei gleicher Dosierung keine teratogene Eigenschaft (de Meyer und Isaac Mathy) Auch andere blutzuckersenkende Sulfonamide wurden gepruft Dabei fanden sich nach D 860 nur in 2% der Jungen Mißbildungen wahrend nach p Aminobenzolsulfamido tertio butyl Thiodiazol

(2259 RP) uberhaupt keine Mißbildungen auftraten (TUCHMANN DUPLESSIS und MERCIER PAROT 1959b) Demnach scheint BZ 55 in hoher Dosierung besondere teratogene Eigenschaften zu besitzen

In diesem Zusammenhang verdient noch Erwahnung daß BZ 55 das Wachstum verschiedener *Transplantationstumoren* bei Tieren hemmt was nicht mit der Blutzuckersenkung allein erklart werden kann da Depot Insulin keinen derartigen Effekt hatte (KUNZ 1957) D 860 blockiert in hoher Dosierung (1—2 g/kg) die Mitosen in den Lieberkuhnschen Krypten von Ratten in der Metaphase und hemmt das Wachstum der Wurzeln von V Faba bereits bei Zusatz von 27 mg % D 860 zum Wasser (GERSCHENFELD und SOLARI 1957a und b)

8 Inkompatibilitat und Wirkungsbeeinflussung durch andere Medikamente

[illegible]

der Samenblasen durch D 860 nicht verandert (SCHOLZ und BANDER 1956)

(STEWART *1957b) Der Nachschlaf nach Evipannarkose war bei D 860 vorbehan*delten Ratten um 60% verlangert (BANDER und SCHOLZ 1956)

Tagliche Behandlung mit BZ 55 hatte bei Hunden keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit mit der i v verabreichter Alkohol aus dem Blut verschwindet auch der Blutspiegel von Acetaldehyd und Brenztraubensaure nach Alkoholgabe differierte mit und ohne BZ 55 Vorbehandlung nicht signifikant (FORNEY und HULPIEU) Der Blutacetaldehydspiegel war jedoch gering erhoht die Brenztraubensaurewerte gering erniedrigt Entsprechende Beobachtungen machten [illegible] suchen ist der Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die Alkoholdehydrogenase in vivo gering ein Antabuseffekt liegt also nicht vor (Über Befunde beim Menschen s S 123)

[illegible]

mechanismus der Sulfonylharnsto[illegible] ungeklart ist der potenzierende Effekt den eine Vorbehandlung mit Thyroxin (HASSELBLATT und BASTIAN CREUTZFELDT und FINTER 1959) und STH (PASCH [illegible]

b) Wirkungsmechanismus

1 *Untersuchungen in vitro*

Die zahlreichen experimentellen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus haben bestimmte Organe bzw Organsysteme als Hauptangriffsorte aufzeigen bzw ausschließen konnen Es war daher nicht zu erwarten daß in vitro Untersuchun

Phanomene befriedigend zu erklaren vermogen hangt einerseits von Konzentrations und Milieuverhaltnissen am Wirkungsort ab die zur Zeit fur die verschiedenen Organe und Zellfraktionen noch zu wenig erforscht sind Andererseits kann ein in vitro beobachteter Befund nur dann als physiologisch relevant angesehen werden wenn in vivo beim intakten Tier oder bei diversen Exstirpationsversuchen tatsachlich entsprechende Veranderungen des Glucosestoffwechsels nachzuweisen sind Andernfalls wird man unspezifische Effekte auf die Enzyme in vitro annehmen konnen Daher wollen wir die Befunde zunächst nur registrieren und mit zu weit reichenden Schlussen sehr zuruckhaltend sein Bei der enzymatischen Untersuchung an Organen von in vivo behandelten Tieren mussen schließlich von vornherein die Bedingungen der Vorbehandlung berucksichtigt werden um Sekundareffekte von direkten Effekten trennen zu konnen

α) Muskelgewebe Die Ergebnisse verschiedener Autoren sind widersprechend So wurde eine Steigerung der Glucoseaufnahme am Zwerchfell von normalen Ratten durch Sulfonylharnstoffe in Konzentrationen unter 50 mg % beobachtet von CANAL GARATTINI und TESSARI MOHNIKE KNITSCH BOSER und WERNER PLETSCHER und GEY LUNDBAEK NIELSEN und RAFAELSEN sowie RAFAELSEN RAFAELSEN und LUNDBAEK erhoben denselben Befund mit BZ 55 auch am Zwerchfell von alloxandiabetischen Ratten Eine Steigerung der Glucoseaufnahme durch das Rattenzwerchfell in vitro unter Sulfonylharnstoffen vermißten dagegen CLARKE u Mitarb sowie FRY und WRIGHT Die Insulinwirkung wurde in vitro nicht durch D 860 verstarkt (CAHILL HASTINGS und ASHMORE) Die Glucoseaufnahme des Zwerchfells von Ratten die mit Sulfonylharnstoffen vorbehandelt waren war in den Versuchen von RECANT und FISCHER sowie FRY und WRIGHT nicht erhoht wahrend ORTIGOSA GARCIA FERNANDES und R CANDELA bei gleichartiger Versuchsanordnung eine eindeutig verstarkte Glucoseaufnahme beobachteten

Bemerkenswert ist jedoch daß alle Untersucher die fur den Insulineffekt typische Glykogenzunahme im inkubierten Rattenzwerchfell unter Sulfonylharnstoffen vermißten und zwar auch dann wenn sie eine Abnahme der Glucosekonzentration im Medium nachweisen konnten (CLARKE u Mitarb v HOLT

diabetischen Ratten) mit ^{14}C markierter Glucose Dieses Phanomen ließe sich nur durch eine erhohte Glucoseoxydation durch das Diaphragma erklaren Entspre

… da die

… bringen

soeben zitierten Inkubationsversuchen lagen zwischen 0,5 und 50 mg % (2mal 10^{-5} – 2mal 10^{-3} Mol/l) Wenn auch die besten Ergebnisse bei relativ hohen Konzentrationen (30–50 mg %) erzielt wurden, ergaben sich doch bereits eindeutige *Befunde hinsichtlich der Glucoseaufnahme* (Mohnike, *Knitsch, Boser* und Werner, Pletscher und Gey, Rafaelsen) und des O_2 Verbrauchs (Pletscher und Gey, Rafaelsen) bei physiologischen Konzentrationen (unter 20 mg %)

… um

… ose

… ^{14}C

… das

Fettgewebe in vitro verliefen *negativ* (die Autoren arbeiteten freilich nicht mit ^{14}C markierter Glucose) Krahl (1957) vermißte eine verstärkte *Glucoseaufnahme*

… bern vorbehandelter Tiere

… nogenaten, ein anderer mit

… gewöhnlich hohen Sulfonyl

…

BZ 55 die Konzentration der Sulfonylharnstoffe in verschiedenen *Lebergewebs*…

… bestimmt und dabei bemerkenswert niedrige Werte gefunden, die in

lich hoher sein Es besteht die Moglichkeit daß es in vivo zu einer fur die Wirkung entscheidenden Verbindung der Substanz mit dem Ferment kommt die sich in vitro durch Dissoziation wieder lost STUHLFAUTH u Mitarb, die im allgemeinen hohere Gewebskonzentrationen als KUETHER fanden wiesen nach daß BZ 55 an Lebermitochondrien fest gebunden ist und erst nach ihrer Zerstorung wieder frei wird

Die Hemmung der Glucose 6 Phosphatase Aktivitat laßt sich ubrigens im gleichen Maße an Leberextrakten von alloxandiabetischen Tieren nachweisen (KNITSCH und MOHNIKE 1956 KNITSCH 1957) die bekanntlich eine erhohte Glucose 6 Phosphataseaktivitat haben (ASHMORE HASTINGS NESBETT und RENOLD) Von besonderem Interesse ist daher das Verhalten der Glucose 6

die Beeinflussung der Glucose 6 Phosphatase in vivo durch Sulfonylharnstoffe nicht direkt sondern über das endogene Insulin zustande kommt

Gluconeogenese BORNSTEIN (1957) beschrieb eine Hemmung der aus Rattenleber praparierten Alanintransaminaseaktivitat durch BZ 55 und D 860 in vitro Sie betrug jedoch erst bei 100 mg % Sulfonylharnstoff 30% In vivo laßt sich eine Hemmung der Leberalanintransaminase erst 24 Std nach Gabe eines Sulfonylharnstoffes nachweisen (ZACCO LEONARDI und NERINI) Nach neueren Untersuchungen von DOWNIE BORNSTEIN und BREIDAHL handelt es sich bei dem

Hemmung betrug schon bei einer Konzentration von 20 mg % D 860 30% Hohe

Sulfonamide

daher um

Befundes

g des von

FELDT und

WALLENFELS)

Glykolyse LAMPRECHT und TRAUTSCHOLD (1958) gelang beim sog Hungerdiabetes der Nachweis eines Triosephosphatblocks der nach Zuckerbelastung in Erscheinung

war In einer

eine Behandl

schwachen gleichsinnigen Effekt hat Der beste Effekt laßt sich jedoch mit BZ 55 + $^1/_{50}$ der wirksamen Insulindosen (0 1 E) erzielen Demnach erhoht der Sulfonylharnstoff den glykolytischen Glucosedurchsatz, wobei kleine exogene Insulin

ENFELS und

fanden durch

gen Dehydra

ils inhibiert)

einzelner in

zyme bei D 860

fermentkonzen

Wirkung kommt nach Vorbehandlung der Tiere in vivo

einzelnen Enzymen Aus den

Insulinasesysteme zerstört, die in verschiedenen Geweben, vor allem jedoch in der Leber vorhanden sind (MIRSKY 1956). Dieses Enzymsystem ist nicht für Insulin spezifisch, soll nach MIRSKY jedoch eine Rolle in der Pathogenese einiger Diabetesformen spielen. MIRSKY, PERISUTTI und DIENGOTT (1956) beschrieben eine nicht

sowie MORTIMORE u. Mitarb. im Gegensatz zu MIRSKY bei mit Sulfonylharnstoffen vorbehandelten Tieren keinen Effekt auf die Insulinaseaktivität und den Insulinabbau sahen.

WALLENFELS, BURCHARD und SUND fanden nun, daß Zusatz von BZ 55 in vitro (500 mg %) das Ausfallen des Insulins in Gegenwart von Zink verhindert. Bei Erhöhung der Zinkkonzentration (mehr als 1 Molekül Zink auf ein Insulin

von Wallenfels, Burchard und Sund wird später (S 84) einzugehen sein Erwähnt sei nur noch, daß die Autoren auch eine Spaltung der Glutaminsäure dehydrogenase in Untereinheiten durch BZ 55 und D 860, nicht jedoch durch andere Sulfonamide, fanden

ζ) **Respiratorische Aktivität von Nierenschnitten und Dopadecarboxylase** Frenkel und Ingbar fanden an Nierenschnitten von Kaninchen in der Warburg Apparatur eine Reduktion des O_2-Verbrauchs um etwa 50% bei Zusatz von [illegible] sergehalt der inkubierten Schnitte in [illegible] ^{14}C-markierte Glucose nicht vermehrt [illegible] wurde Die blutzuckerunwirksame Carbonsäure des D 860 war in jeder Beziehung nur 1/6 so aktiv wie D 860 Die Autoren diskutieren unter großem Vorbehalt wegen der verwendeten hohen Konzentrationen die Möglichkeit eines lokalisierten Pasteur-Effektes, der für verschiedene Gewebe Gültigkeit haben könnte oder eine unspezifische toxische Wirkung

Gonnard u Mitarb (1959) beobachteten in Nierenextrakten bei BZ 55 Konzentrationen von 250 mg % eine Hemmung der Dopadecarboxylase und schreiben diesem Befund eine Bedeutung für die Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebennieren nach BZ 55 Behandlung zu Diese Abnahme wäre demnach nicht Folge einer Adrenalinfreisetzung, sondern einer herabgesetzten Synthese von Katecholaminen

2 Wirkung beim eviscerierten, beim decerebrierten und beim diabetischen Tier

α) **Evisceriertes und decerebriertes Tier.** Cox, Henley und Williams (1956) sahen an funktionell eviscerierten Ratten (Ausschaltung von Leber, Darmtrakt und Pankreas durch Ligatur) einen blutzuckersenkenden Effekt von D 860 Lang und Sherry konnten diesen Befund an total eviscerierten und mit Glucose injizierten Ratten nicht bestätigen Auch Houssay, Penhos, Urgoiti, Teodosio, Apelbaum und Bowkett vermißten einen blutzuckersenkenden Effekt von D 860 bei total eviscerierten Hunden, erzielten jedoch eine Blutzuckersenkung *bei gleichzeitiger konstanter Insulininfusion* Fritz, Morton, Weinstein und [illegible] teilung an eviscerier- [illegible] und Grabowski [illegible] transfer bei evis [illegible] eviscerierten Ratten, denen Glucose und Insulin infundiert wurde, mit D 860 keine Blutzuckersenkung erzielen Lediglich bei pankreatektomierten und zusätzlich hepatektomierten Hühnern senkte D 860 den Blutzucker (Hazelwood) Die [illegible] rkung von D 860 nicht [illegible] einer verstärkten Blut- [illegible] ander, Haussler und Scholz) Nach Vagotomie ist die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 beim *Kaninchen wesentlich verzögert*, außerdem kommt es zu einem erheblichen initialen Blutzuckeranstieg (König)

β) **Diabetes nach totaler Pankreatektomie.** Es herrscht allgemein Einigkeit darüber, daß die Sulfonylharnstoffe bei nicht insulinierten und längere Zeit pankreatektomierten Mammaliern keine blutzuckersenkende Wirkung besitzen Das gilt für pankreatektomierte Ratten (Cox, Henley und Williams), Hunde (Houssay und Penhos, Houssay und Migliorini, Fritz, Morton, Weinstein

und LEVINE sowie FRITZ WEINSTEIN MORTON und LEVINE, SCHAMBYE 1957, CAREN und CORBO M A ROOT 1957a TISZAI und SZÜCS) und Katzen (GORDON, BUSE und LUKENS) Bei pankreatektomierten Hunden, die außerdem hypophysektomiert oder adrenalektomiert wurden, also außerordentlich blutzuckerempfindlich waren, ließen sich ebenfalls keine signifikanten Blutzuckersenkungen nach BZ 55 nachweisen (HOUSSAY, PENHOS, TEODOSIO, BOWKETT und APELBAUM) Das gleiche gilt fur hypophysektomierte und pankreatektomierte Katzen (GORDON, BUSE und LUKENS) Die von BECKER, BUDDEKE und MÜLLER beobachteten Blutzuckersenkungen nach BZ 55 bei totalpankreatektomierten Hunden lassen sich als Potenzierung einer Insulinwirkung deuten, da die Tiere 24 Std vor dem Versuch noch Depot Insulin erhalten hatten (s unten) Denn KURTZ, HOLTZMAN und MEILMAN fanden eine Blutzuckersenkung durch D 860, wenn die Substanz akut pankreatektomierten Hunden injiziert wurde Der Blutzuckereffekt war freilich verzögert (4—5 Std)

Außer Mammaliern wurden pankreatektomierte Reptilien und Vogel untersucht Bei Kroten blieb eine Blutzuckersenkung nach Pankreatektomie aus (HOUSSAY und PENHOS) Bei Huhnern und Enten, die nach Pankreatektomie und Enterektomie keinen Blutzuckeranstieg zeigen, bleibt die blutzuckersenkende Wirkung von D 860 erhalten (MIRSKY und GITELSON 1957) Dieser Befund wurde fur das pankreatektomierte Huhn bestätigt (HAZELWOOD) Bei pankreatektomierten und enterektomierten Gänsen mit intakter Leber fehlte jedoch ein blutzuckersenkender Effekt von D 860 wobei bemerkenswert ist daß Ganse im Gegensatz zu Enten auf die Pankreatektomie mit einer deutlich diabetischen Stoffwechsellage reagieren (MIRSKY und GITELSON 1958)

Somit kann fur die meisten Species gesagt werden, daß die Entfernung des Pankreas als die Quelle des endogenen Insulins die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe aufhebt Es war daher von Interesse, ob die Wirkung injizierten Insulins bei pankreaslosen Tieren durch Sulfonylharnstoffe verstarkt wird Diese Frage wurde fur den akut pankreatektomierten Hund der also noch etwas endogenes Insulin besitzt und den pankreaslosen konstant mit Insulin infundierten Hund von FRITZ, WEINSTEIN MORTON und LEVINE verneint Zahlreiche andere Untersucher bejahen jedoch die insulinpotenzierende Wirkung der Sulfonylharnstoffe nach Pankreatektomie So fanden HOUSSAY und MIGLIORINI sowie HOUSSAY, PENHOS URGOITI TEODOSIO APELBAUM und BOWKETT RODRIGUEZ MIÑÓN und DE OYA, CAREN und CORBO sowie SCHAMBYE 1957a eine eindeutige Blutzuckersenkung bei konstant mit Insulin infundierten pankreaslosen Hunden bzw eine Verstärkung und Verlängerung der Insulinwirkung nach vorheriger oder bei gleichzeitiger Gabe eines Sulfonylharnstoffs Im gleichen Sinne sprechen die Beobachtungen von BECKER BUDDECKE und MÜLLER und M A ROOT (1957a) wonach BZ 55 bei pankreaslosen Hunden blutzuckersenkend wirkt, wenn 16 bzw 24 Std vorher zum letzten Male Insulin gegeben wurde, sowie die eindeutige Wirkung von D 860 bei akut pankreatektomierten Hunden mit noch im Organismus kreisendem endogenem Insulin (KURTZ, HOLTZMAN und MEILMAN)

Besonders eindrucksvoll kommt eine „insulinpotenzierende Wirkung" der

deutliche Leberschäden auftreten (s. S. 58). Wildberger und Ricketts fanden, daß die Sulfonylharnstoffe beim pankreaslosen, vorher insulinierten Hund nur den Blutzucker und die Glucoseausscheidung, nicht jedoch die Stickstoffausscheidung normalisieren, wie es für Extrainsulin charakteristisch ist. Sie folgern aus dieser Beobachtung, daß die Sulfonylharnstoffe nicht die Insulinwirkung im eigentlichen Sinn potenzieren, sondern daß es sich lediglich um einen hepatischen Effekt handelt, der allerdings nur bei Vorhandensein einer gewissen exogenen Insulinzufuhr eintritt. Diese Befunde schließen aus, daß die von zahlreichen Autoren beobachtete Wirkung der S

zunächst offenbleiben, ob es sich um eine Besonderheit des Hundes handelt, wobei die besonderen Abbauverhältnisse der Sulfonylharnstoffe bei dieser Species

Sulfonylharnstoffe untersucht (Gordon, Buse und Lukens). Das negative Ergebnis wird von den Autoren mit der besonderen Schwere des Pankreatektomiediabetes dieser Species erklärt, wodurch ein geringer Effekt unbemerkt bleiben könne.

Aus diesem Grunde war die Reaktion alloxandiabetischer Tiere von besonderem Interesse, da sich diese Diabetesform wesentlich einfacher bei zahlreichen Species erzeugen läßt.

γ) Alloxandiabetes. Über die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe bei alloxandiabetischen Tieren liegen scheinbar sehr widersprechende Befunde in der Literatur vor. Diese Widersprüche lösen sich jedoch auf, wenn man die Arbeiten sorgfältig studiert und den Effekt der Sulfonylharnstoffe mit der jeweiligen Schwere des

Williams und Hartroft), während die Zahl der verbleibenden A-Zellen irrelevant ist (Creutzfeldt und Böttcher).

Zahlreiche Untersucher teilten mit, daß die Sulfonylharnstoffe bei einmaliger Gabe oder Dauermedikation bei alloxandiabetischen Hunden (Bänder und Scholz 1956, Mohnike, Bibergeil und Czyzyk, Rodriguez Miñón und de Oya), Kaninchen (Mohnike 1956, Czyzyk, Kracht und Rausch-Stroomann, M. A.

los sind.

Diese Angabe hat jedoch nur für den schweren oder lange Zeit bestehenden Alloxandiabetes Gültigkeit. Teilt man alloxandiabetische Tiere nach der Schwere ihres Diabetes ein, wie es von Creutzfeldt und Böttcher für ein größeres Kollektiv von Kaninchen vorgenommen wurde, so ergibt sich bei Dauermedikation von D 860 (1 g/kg) folgendes: Beim leichten, zu Spontanremission neigenden Diabetes kommt es zu einer Beseitigung von Glucosurie und Hyperglykämie, die auch nach Absetzen des Medikamentes anhält, beim mittelschweren Diabetes

5 Kaninchen dieser Gruppe ließen sich sogar hypoglykämische Reaktionen mit Blutzuckerwerten unter 30 mg % erzeugen (0,5–2,0 g/kg D 860 oral) (Böttcher).

Bei Kaninchen mit schwerem azidotischen Alloxandiabetes war D 860 völlig unwirksam

Andere Autoren die die Schwere des Alloxandiabetes bei ihren Versuchen berücksichtigten kommen zu gleichen Ergebnissen So erwiesen sich die Sulfonylharnstoffe auch in den Händen anderer Untersucher als blutzuckerwirksam beim leichten und mittelschweren Alloxandiabetes des Hundes (MAGYAR u Mitarb DE FRANCISCIS u Mitarb) des Kaninchens (ACHELIS und HARDEBECK BERINGER und KEIBL MIRSKY PERISUTTI und GITELSON) und der Ratte (HULTQUIST u Mitarb DULIN und JOHNSTON GONNARD und DALLION) v HOLT, v HOLT und KRONER (1956) erzielten mit BZ 55 eine Blutzuckersenkung bei alloxandiabetischen Ratten die vorher nicht reagiert hatten nach Entfernung der Nebennieren

[illegible]

Alloxandiabetes besitzen Es ist allerdings sehr fraglich ob es sich hierbei um eine echte Potenzierung des Insulineffektes handelt In den Untersuchungen von CREUTZFELDT und BOTTCHER nahmen die Tiere trotz Blutzuckersenkung und Abnahme der Glucosurie nicht an Gewicht zu Diese Tatsache erinnert an den fehlenden Effekt zusätzlicher Sulfonylharnstoffgaben auf die Stickstoffausscheidung unterinsulinierter pankreasloser Hunde (WILDBERGER und RICKETTS) und schließt eine Erklärung des Phänomens mit einer Beeinflussung des Insulinasesystems aus

Das gleiche gilt für den verschiedentlich erbrachten Erweis daß die Wirkung exogen zugeführten Insulins auf den Blutzucker beim schweren sonst nicht durch Sulfonylharnstoffe beeinflußbaren Alloxandiabetes verstärkt wird AIMAN und CHAUDHARY sahen mit BZ 55 bei schwer alloxandiabetischen Kaninchen eine Blutzuckersenkung wenn der Sulfonylharnstoff 24 Stunden nach der letzten Insulingabe verabreicht wurde Weitere 48 Stunden später fehlte dieser Effekt Eine verstärkte Blutzuckersenkung bei kombinierter Gabe von Insulin und Sulfonylharnstoffen wurde beschrieben für schwere alloxandiabetische Hunde (MOHNIKE BIBERGEIL und CZYZYK RODRIGUEZ MIÑÓN und DE OYA) und Kaninchen (MOHNIKE 1956) Bei schwer alloxandiabetischen Ratten gelang dieser Nachweis im akuten Ver

[illegible]

Im ganzen stimmen die Beobachtungen beim alloxandiabetischen Tier mit den beim pankreaslosen erhobenen Befunden überein d h sie unterstreichen die entscheidende Rolle einer ausreichenden Insulinproduktion zur vollen Entfaltung der blutzuckersenkenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe Auf der anderen Seite zeigen sie daß bei Vorhandensein einer geringen endogenen oder exogenen Insulinmenge noch deutliche Stoffwechseleffekte nachweisbar sind

δ) Hypophysärer und steroidaler Diabetes Sowohl die Hypophysenvorderlappenhormone als auch die Glucocorticoide wirken auf Grund extrapankreatischer Mechanismen diabetogen bei bestimmten Species Ein Diabetes mani

[illegible]

1959) In der Phase des idiohypophysären und idiosteroidalen Diabetes ist die B-Zellfunktion noch teilweise erhalten, die Verhältnisse ähneln dem leichten Alloxandiabetes. In der Phase des metahypophysären und metasteroidalen Diabetes ist die Insulinproduktion dagegen weitgehend zum Erliegen gekommen, wir haben also mit dem schweren Alloxandiabetes vergleichbare Verhältnisse.

Bei Berücksichtigung dieser Tatsache lassen sich die in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen verstehen. So ist D 860 beim idiohypophysären Diabetes des Hundes wirksam, d. h. bei gleichzeitiger Gabe von STH und D 860 wird das Entstehen eines Diabetes verhindert oder seine Intensität wesentlich gemildert

steroidalen Diabetes der Ratte waren die Sulfonylharnsto...

die gleichzeitige Verabfolgung von BZ 55 und Cortison ergab niedrigere Blutzuckerwerte als die von Cortison allein (v. Holt, Kracht, Kröner und v. Holt 1956).

Beim metahypophysären Diabetes des Hundes waren die Sulfonylharnstoffe dagegen wirkungslos (Campbell und Lazidins, Lazarus und Volk 1958). Des-

...len Diabetes

also bevor irgendwelche degenerativen Veränderungen ...

So fehlt eine Blutzuckersenkung während einer durch parenterale Glucosegaben bei der Ratte erzeugten Hyperglykämie, also einer sog. Überzuckerung des Organismus, die bekanntlich zu einer B-Zelldegranulation führt (Braun, Mosinger und Kujalova).

... Fasten führt bei Ratten zu einem als

... vorliegt ...

...len (Nerenberg) und ein herabgesetzter

... und Ridout, Haist 1944)

... Ratten fanden Mirsky, Perisutti und Gitelson nun die

... gegenüber normalen Ratten wesentlich

... verstärkt war. Auch hier steht das

... in enger Beziehung zur Leistungsfähigkeit

... der

und Trautschold 1958b)

ζ) Spontandiabetes des Hundes und erbliches Fettsucht Hyperglykämie-syndrom der Maus Beim Spontandiabetes des Hundes der nach den Untersuchungen von Ricketts ein echter Insulinmangeldiabetes mit stark reduzierten B Zellen und fehlendem Pankreasinsulingehalt ist war eine hochdosierte BZ [illegible] bzw D 860 Therapie uber mehrere Tage vollig wirk[illegible]) Lediglich bei einem von 14 mit D 860 [illegible] folgreiche Einst[illegible]

Unter der [illegible] von allen tiers[illegible] nahekommt w[illegible] von besonderem Interesse Nach [illegible] u Mayer ist der Insulingehalt des Pankreas beim [illegible] Hyperglykamiesyndrom der Maus stark erhoht obwohl die B Zellen gegenuber nicht fetten Mausen deutlich degranuliert sind Nach den Untersuchungen von Gepts Christophe und Mayer (1960) erklart sich die Diskrepanz jedoch damit daß das Inselvolumen dieser Tiere das 6fache nicht fetter Mause betragt so daß die einzelne B Zelle entsprechend ihrer herabgesetzten Granulation auch tatsachlich einen reduzierten Insulingehalt haben durfte was bei der Bestimmung des gesamten Pankreasinsulingehaltes nicht zum Ausdruck kommt Berucksichtigt man das so reihen sich die Versuchsergebnisse zwanglos in diejenigen bei den anderen Diabetesformen erhaltenen ein Christophe und Mayer (1959a und b) sahen namlich weder im akuten Versuch noch bei chronischer Verabfolgung von BZ 55 einen Effekt auf den Blutzucker wahrend nicht fette Mause die ubliche Blutzuckersenkung zeigten Auch auf die Gewichtszunahme sowie die Fettsauren und Cholesterinsynthese hatte BZ 55 keine Wirkung

3 Beeinflussung der A Zellen und der Glucagonwirkung

Die soeben ausfuhrlich besprochenen Ergebnisse bei eviscerierten und diabetischen Tieren weisen dem Pankreas eine entscheidende Rolle im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe zu Im gleichen Sinne sprechen die Versuche von Colwell u Mitarb (1956 1957 1959) deren Ergebnisse allerdings bisher von anderen Autoren (Houssay Penhos Urgoiti u Mitarb 1957 Foa u Mitarb 1959) nicht bestätigt werden konnten Colwell fand bei Infusion von D 860 und BZ 55 in die Pankreasarterie des Hundes starkere Blutzuckersenkungen als bei Infusion gleicher Dosen in die Femoralvene bzw bei Injektion des Sulfonylharnstoffes in peripher unwirksamen Dosen noch deutliche Effekte

Da das Inselorgan sich bei allen Species zumindest aus 2 Zellsystemen nämlich den insulinproduzierenden B-Zellen und den glucagonproduzierenden A Zellen zusammensetzt soll zunachst die Rolle des Glucagon erortert werden Unter dem Eindruck der beim Synthalin beobachteten (Davis 1952 s S 173) und teilweise auch beim IPTD beschriebenen (v Holt v Holt Kroner und Kühnau 1954 s S 44) A Zellveranderungen und den neueren Ergebnissen der Glucagonforschung wurde in den ersten Mitteilungen uber BZ 55 (Achelis und Hardebeck Franke und Fuchs Bertram Bendfeldt und Otto 1955) die Vermutung geaußert daß auch die Sulfonylharnstoffe auf dem Wege einer Schadigung oder zumindest Wirkungsbeeinflussung der A Zellen wirksam werden Diese Ansicht wurde durch morphologische Befunde von Ferner und Runge (1956a) gestutzt Zahlreiche andere Untersuchungen verliefen jedoch negativ so daß die Glucagontheorie der Sulfonylharnstoffwirkung heute als widerlegt gelten kann Es soll daher uber diese Arbeiten summarisch gesprochen werden zumal über die diabetogene Wirkung des Glucagons und die pathogenetische Rolle einer vermehrten Glucagonsekretion fur den Diabetes bis heute keine Einigkeit herrscht

Degenerative Veranderungen an den A Zellen nach kurz und langfristigen Gaben von BZ 55 und D 860 wurden bei folgenden Species vermißt normale

und alloxandiabetische Kaninchen (Creutzfeldt und Finter Creutzfeldt und Böttcher Volk Weisenfeld Lazarus und Goldner Bencosme Mariz und Frei) Ratten (Gepts Christophe und Bellens 1956b Gepts 1957 Kracht und Rausch Stroomann v Holt Kracht Kroner und v Holt Heinivaara sowie Lundbaek und Nielsen Creutzfeldt Detering und Welte Schöler und Gaarenstroom sowie Mosca) Meerschweinchen (van Campenhout Bencosme Mariz und Frei) Hunde (Stahl und Dorner Bencosme Mariz und Frei) Kälber (Pfeiffer Steigerwald Sandritter u Mitarb 1957) Eine bei langfristig mit D 860 behandelten Kaninchen von Creutzfeldt und Finter (1956) beobachtete Abnahme der A Zell Zahl und Größe fanden diese Autoren später auch bei insulinbehandelten Kaninchen und vermißten sie bei langfristig mit D 860 behandelten Ratten (Creutzfeldt Detering und Welte) Bei Ratten war auch die für die A Zellen charakteristische positive alkalische Phosphatasereaktion nach D 860 unverändert (Creutzfeldt und Lehmann Heinivaara)

Diesen morphologischen Befunden entspricht die Beobachtung daß die Glucagonaktivität in Pankreasextrakten von Kaninchen (Berthet Sutherland und Makman) Hunden (Czyzyk sowie Stahl und Dorner) und Kälbern (Pfeiffer Steigerwald Sandritter u Mitarb 1957) nach Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht reduziert ist nach Stahl und Dorner sogar zunimmt Auch im Plasma von sulfonylharnstoffbehandelten Kaninchen fand sich ein normaler Glucagongehalt (Tyberghein und Williams) Damit entfällt auch die Möglichkeit daß die Sulfonylharnstoffe die A Zellen funktionell hemmen Diese theoretisch von Ferner und Runge erörterte Möglichkeit fand zunächst eine Stütze in Befunden von Schmid und Blobel die eine signifikante Verkleinerung der A Zellkerne nach 8 tägiger Behandlung von Ratten mit D 860 sahen Die Befunde konnten jedoch nicht bestätigt werden Kracht v Holt und v Holt beschrieben nach 14—21 Tagen BZ 55 bei Ratten unveränderte A Zellkerne nach 4 Monaten eine signifikante Zunahme der A Zellkernvolumina und nach 7 Monaten wieder normale Werte Beim Kalb sahen Pfeiffer Steigerwald Sandritter u Mitarb (1957) 6 Std nach D 860 eine vorübergehende Vergrößerung der A Zellkernvolumina die mit einem erhöhten Glucagongehalt des Pankreas einherging Beide Arbeitsgruppen deuten ihre Befunde als relative Aktivierung des A Zellsystems durch die Sulfonylharnstoffhypoglykämie

Mehrfach wurde sodann untersucht ob die Wirkung injizierten Glucagons durch die Sulfonylharnstoffe beeinflußt wird Creutzfeldt und Finter (1956) fanden eine leichte Abschwächung der Glucagonhyperglykämie nach hohen Dosen von D 860 bei Kaninchen keineswegs jedoch eine Aufhebung Den gleichen Befund erhoben Volk Goldner Weisenfeld und Lazarus beim Kaninchen nach BZ 55 und D 860 der Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht sichern Berthet Sutherland und Makman sahen bei Kaninchen nach allerdings niedrigen Sulfonylharnstoffdosen sogar eine normale Glucagonhyperglykämie Auch bei Menschen die mit therapeutischen Dosen von Sulfonylharnstoffen behandelt waren ergab sich eine normale Glucagonreaktion (Stötter u Mitarb 1956 Fajans u Mitarb 1956 Kirtley u Mitarb 1956 Cox Henley Fergus und Williams Miller und Craig Recknagel sowie Constam u Mitarb Butterfield u Mitarb) oder eine nur geringe Abschwächung der Hyper[illegible] (Goldner Weisenfeld und Hughes) Damit ist [illegible] erwähnten in vitro Befunde von [illegible] systems [illegible] Außerd[illegible] Glucagonabbau durch [illegible] wird Diese Möglichkeit ist außerde[illegible] essungen des Abbaus von J^{131} markiertem Glucagon

in vivo und in vitro ausgeschlossen worden (BERSON, YALOW, WEISENFELD, GOLDNER und VOLK).

Abschließend sei zu diesem Kapitel an die oben ausführlich diskutierten Untersuchungen über die Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei alloxandiabetischen Tieren erinnert (s. S. 68f.). Sie hatten ergeben, daß die Sulfonylharnstoffe ebenso wie das IPTD (s. S. 46) bei schwer alloxandiabetischen Tieren völlig wirkungslos sind. Solche Tiere haben jedoch lediglich die Mehrzahl ihrer B-Zellen verloren, während die A-Zellen unverändert erhalten sind. Schon durch diese Tatsache ist der Hypothese, daß die A-Zellen eine Rolle bei der Sulfonylharnstoffhypoglykämie spielen, der Boden entzogen.

4. *B-Zellen und Insulinsekretion*

a) Morphologische Befunde am B-Zellsystem. Im Gegensatz zu dem negativen Beitrag, den die Morphologie hinsichtlich einer Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die A-Zellen der Pankreasinseln liefern konnte, ergab die morphologische Analyse des B-Zellsystems bemerkenswerte Befunde, die einen wesentlichen Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe darstellen.

Nur wenige Autoren sahen an den B-Zellen nach Sulfonylharnstoffgaben überhaupt keine Veränderungen. Und zwar bei Ratten (HEINIVAARA sowie LUNDBAEK und NIELSEN) und Hunden (BERINGER 1957). Diesen vereinzelten Befunden stehen jedoch zahlreiche Berichte gegenüber, die zu dem Schluß berechtigen, daß die Sulfonylharnstoffe eine spezifische Wirkung auf das B-Zellsystem haben, somit als betacytotrope Substanzen anzusprechen sind. Die Veränderungen bestehen in einer Degranulation, Kern- und Zellvergrößerung und Erhöhung der Mitoserate der B-Zellen und schließlich in einer Volumenzunahme des Inselgewebes und lassen sich nach den allgemeinen Erfahrungen der Inselphysiologie als Funktionssteigerung deuten. Wie es jedoch zu diesen Veränderungen kommt, ist bisher nicht bekannt.

Degranulation. Das Phänomen der B-Zelldegranulation wurde für zahlreiche Species nachgewiesen. Bei der Ratte tritt diese Degranulation schon einige Stunden nach einer einmaligen Sulfonylharnstoffgabe ein und läßt sich auch während chronischer Verabreichung nachweisen (KRACHT und RAUSCH-STROOMANN, KRACHT, v. HOLT und v. HOLT, GEPTS, CHRISTOPHE und BELLENS 1956b, CREUTZFELDT, DETERING und WELTE, BANDER, HAUSSLER und SCHOLZ, SCHOLER und GAARENSTROOM, MOSCA sowie SANDRITTER u. Mitarb.). Ihr Maximum erreicht die Degranulation nach 3—5 tägiger Medikation, später tritt als Zeichen einer Adaptation eine mäßige, aber keineswegs völlige Regranulation ein. Dieser Zustand bleibt über viele Monate konstant. Erst nach Absetzen der Sulfonylharnstoffe stellt sich wieder im Verlaufe einiger Tage eine völlige Normalisierung des Granulagehaltes ein (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Das Ausmaß der Degranulierung und die zur Regranulierung notwendige Zeit ist im großen und ganzen von der Sulfonylharnstoffdosis abhängig (BANDER, HAUSSLER und SCHOLZ). Hypophysektomierte Ratten reagieren auf einmalige und chronische Gaben von D 860 mit einer noch stärkeren B-Zelldegranulation als normale Tiere (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Daß es sich hierbei um eine spezifische Wirkung der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe handelt, ergibt sich aus der Tatsache, daß nicht blutzuckeraktive Sulfonylharnstoffe (ein bis zwei C-Atome als R_2) nicht zu einer B-Zelldegranulation bei Ratten führen (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von GUSEK und KRACHT (1958a) an den B-Zellen von Ratten, die mehrere Wochen BZ 55 und D 860 erhielten, besteht das submikroskopisch-morphologische Substrat einer erhöhten Zellaktivität in einem vermehrten Vorkommen von Golgi-Apparaten, Mitochondrienvergrößerungen und erheblicher RNS-Anreicherung.

Bei anderen Species finden sich prinzipiell gleichartige Befunde Auffällig sind jedoch gewisse zeitliche Verschiebungen hinsichtlich des Eintritts der Degranula

RUNGE 1956b, VOLK, GOLDNER, WEISENFELD und LAZARUS) Später ist sie jedoch deutlich und ist nach 8 Tagen nahezu vollständig Diese hochgradige Degranulation *bleibt dann über Wochen erhalten, es fehlt also die für die Ratte beschriebene* Adaptation Dennoch läßt sich auch zu dieser Zeit eine Blutzuckersenkung nachweisen (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE) Kälber verhalten sich ähnlich wie Ratten nach einmaliger Gabe von D 860 Nach einer raschen Degranulation

eine Degranulation der B-Zellen beschrieben worden (STAHL und DORNER) Für diese Species liegen ebenfalls elektronenmikroskopische Befunde vor, die für eine Abnahme der beim Hund sehr charakteristisch strukturierten β Granula nach einmaliger Sulfonylharnstoffgabe sprechen (LAZY und HARTROFT) Lediglich beim Meerschweinchen soll es nicht zu einer Degranulation der B Zellen nach

diesem Zeitpunkt eine Kernschwellung nachweisen konnten Bei hypophysektomierten Ratten werden auch im chronischen Versuch trotz der üblichen B Zell degranulation die B Zellkerne nicht größer als bei normalen Ratten (KRACHT, v HOLT und v HOLT CREUTZFELDT, DETERING und WELTE) (Unbehandelte hypophysektomierte Ratten hatten nach KRACHT, v HOLT und v HOLT atrophische, nach CREUTZFELDT, DETERING und WELTE normal große B Zellkerne)

Beim Kalb beschrieben PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER u Mitarb (1957) sowie SANDRITTER u Mitarb eine signifikante B Zellkernvergrößerung

ersten Behandlungswoche mit BZ 55 und D 860 bes

FELDT, DETERING und WELTE) bei längerer Applikat...
Vorbehandlung der Versuchst...

... mitosefrequenz nach ... jedoch um das 10fache der Norm gesteigert ... unde konnten von MOSCA, *der ebenfalls die Colchi*... nicht bestätigt werden. MOSCA fan... Ratten m... daß diese ... Immerhin ... greifens de... ungsvoll (s. S. 86).

Inselvo... Ratten kommt es nach mehrwöchiger Gabe von BZ 55 zu einer *Inselhypertrophie* (KRACHT und RAUSCH-STROOMANN). *Dieser* Eindruck konnte durch quantitative Bestimmung des Inselvolumens von ASHWORTH und HAIST sowie GEPTS für BZ 55 *gesichert werden*. Nach D 860 fand sich bei normalen Ratten noch keine Inselvolumenzunahme, lediglich bei sehr jungen Ratten kam es zu einem mäßigen Anstieg des Inselvolumens, der jedoch nicht statistisch zu sichern war (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Ein ähnliches Verhalten fanden GEPTS, CHRISTOPHE und MAYER bei Mäusen: signifikante Zunahme des Inselvolumens nach BZ 55 bei jungen Tieren ... Es scheinen hier also quantitat... sowie zw... und Ge... tomierte ... Inselvolumenzunahm... anderen Insel- ... von Inse... dem Epithel ... v. HOLT und v. HOLT, BANE... NAT) auch eine azinoinsulä... 1959 GUSEK und KRACHT ... mikroskopischen Untersuchungen von GUSEK ... KRACHT (1959b) soll es tatsächlich in der Randzone von Ratteninseln nach Sulfonylharnstoffgaben Acinuszellen geben, die *einzelne β-Granula enthalten. Außerdem kommen hier ähnlich wie bei der embryonalen* Entwicklung undifferenzierte Zellen zur Beobachtung. Die Hauptrolle bei der Inselgewebsvermehrung dürfte jedoch die mitotische Teilung spielen. — D... A-B-Zellrelation verändert sich auch bei langfristiger Z... stoffen bei ausgewachsenen Ratt... WELTE). MOSCA beobachtete ... Persistieren der für junge Tie... läßt offen, ob dieses E... sulfonylharnstoffbeding... B-Zellvermehrung zusa...

Histochemische Befu... hansschen Inseln des Kaninch... *somit ein empfindlicher Indica*... und RINOLFI). Ma... ger G... Dauer ... dieser Befund ist bemer... mit seiner verz... gert einsetzenden B-Zelle... ... nach Sulfonylharnstoffen kein ideales Versuchsobjekt darstellt, so besteht doch die Möglichkeit, daß die Ergebnisse von MASKE einen

Hinweis auf eine unterschiedliche Beeinflussung der B Zellen durch Glucose als dem physiologischen Stimulans einerseits und den Sulfonylharnstoffen andererseits darstellen Ausführliche histochemische Untersuchungen führten Sandritter u Mitarb an Kälbern und Ratten nach D 860 durch Sie fanden eine deutlich ver

ute die bei behandelten und unbehandelten Tieren Lazarus (1959) verglich histochemisch die Glucose 6 Phosphatase und die saure Phosphataseaktivität in den degranulierten

Sulfonylharn Tiere in den zeigten, ergab sich bei einer gleichartigen Degranulation nach Sulfonylharnstoffgaben (Chlorpropamid) eine Abnahme der Glucose 6 Phosphatase Aktivität bei ebenfalls unveränderter saurer Phosphatase Lazarus läßt offen, ob die Abnahme der Glucose 6 Phosphatase Aktivität in den B Zellen lediglich adaptativ bedingt ist oder den Mechanismus der Sulfonylharnstoffwirkung auf die B Zellen darstellt

Degenerative Inselveränderungen Aus den morphologischen B Zellveränderungen ergibt sich eindeutig daß die Sulfonylharnstoffe „β cytotrope" Eigenschaften haben Handelt es sich dabei um eine echte Stimulierung der B Zellen so besteht zumindest theoretisch die Gefahr einer sekundären B Zelldegeneration

ng mit 1959) amen on ist rsibel HOLZ iront

scher kombinierter Gabe von BZ 55 und Cortison bei Ratten keinen Diabetes und keine Inseldegeneration entdecken Lediglich Kracht, v Holt und v Holt sahen nach BZ 55 einige hydropisch veränderte B Zellen bei Ratten und Hunden Gepts beschrieb bei normalen Ratten nach mehrmonatiger BZ 55 Behandlung in den Inseln das Auftreten eines aus Reticulinfasern bestehenden Netzwerkes

Gepts sowie Creutzfeldt u

Reststroma des durch die

hyalinosen wurden niemals beschrieben

gar

Speciesunterschiede und unterschiedliche Versuchsanordnung Dennoch muß die Frage offenbleiben ob die vermehrte B Zellaktivität Folge einer einfachen B Zellstimulierung ist, wie sie physiologischerweise durch Glucose geschieht, oder ob die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die B Zellen einem neuen Prinzip

folgt Folgende der oben aufgeführten Befunde sprechen für die letzte Möglichkeit Beim Kaninchen nimmt unter D 860 das B Zellzink gar nicht und die β Granulierung nicht parallel mit der Blutzuckersenkung sondern erst nach einigen Tagen ab die Vergrößerung der B Zellkerne läßt sich nur an der normalen nicht jedoch an hypophysektomierten Ratten und beim Kaninchen überhaupt nicht nachweisen beim Kaninchen kommt es während der Sulfonylharnstoffdegranulation nicht jedoch bei der Cortisondegranulation zu einer Abnahme der Glucose 6 Phosphatase Aktivität in den B Zellen Weiterhin kehrt die β Granulierung während einer langfristigen Sulfonylharnstofftherapie nicht vollständig zur Norm zurück Die B Zellen passen sich also an die Behandlung nicht an wie es zumindestens bei Ratten unter langfristiger Behandlung mit Glucose oder diabetogenen Hormonen die Regel ist sofern überhaupt eine Inselhyperplasie und keine Erschöpfungsdegeneration mit Diabetes auftritt — Es ist aber zunächst notwendig weitere physiologische Ergebnisse zu betrachten bevor wir den Mechanismus der B Zellbeeinflussung erörtern

β) Pankreasinsulingehalt Der Pankreasinsulingehalt nach Gaben von Sulfonylharnstoffen wurde bei Hunden (ROOT 1957) Kalbern (PFEIFFER STEIGERWALD SANDRITTER u Mitarb 1957) Ratten (DULIN und MILLER 1959) und Mausen (GRODSKY und PENG) untersucht

ROOT fand nach 250 mg/kg BZ 55 bei Hunden nach 24 Std nur eine leichte nach 2tägiger Behandlung jedoch eine hochgradige Abnahme des Pankreasinsulingehaltes (bestimmt im Mausekrampftest) Nach 14tägiger hochdosierter BZ 55 Therapie (300 mg/kg pro Tag) war der Pankreasinsulingehalt ebenfalls hochgradig herabgesetzt Wurden dagegen Dosen verabreicht die nicht toxisch waren und therapeutische Blutspiegel von BZ 55 erzeugten so ergab sich nach 8wöchiger Behandlung ein normaler Pankreasinsulingehalt Auch STAHL und DORNER fanden keinen Unterschied in der Insulinaktivität der Pankreasextrakte von längere Zeit mit BZ 55 behandelten und unbehandelten Hunden

Ausführliche Untersuchungen wurden von PFEIFFER STEIGERWALD SANDRITTER u Mitarb (1957) an Kälbern ausgeführt Sie fanden $1^1/_2$ Std nach 100 mg/kg D 860 eine starke Abnahme des Pankreasinsulingehaltes und nach 3 Std bereits wieder eine weitgehende Normalisierung (bestimmt am Blutzucker des Kaninchens) Dieses Verhalten ging der Abnahme der Reaktion auf SS und SH Gruppen in den B Zellen parallel (SANDRITTER u Mitarb) Die Abnahme des Insulingehaltes soll sich auch nach 8tägiger und 4wöchiger Dauertherapie nachweisen lassen Allerdings bleibt der Insulingehalt bei den 8 Tage behandelten Tieren 72 Std lang erniedrigt Wenn man das bedenkt ist man wohl nicht berechtigt in diesen Dauerversuchen von einer sich stets wiederholenden Abnahme des Insulingehaltes zu sprechen Denn die erhaltenen Werte dürfen nicht zu unbehandelten Kontrollen in Beziehung gesetzt werden sondern nur zu gleichfalls vorbehandelten Tieren Geht man also vom 24 oder 48 Std Wert aus dann ergibt sich wie bei den Hundeversuchen von ROOT daß der Pankreasinsulingehalt bei 7 und 14 Tage lang mit hohen Dosen D 860 behandelten Tieren dauernd niedriger ist als bei unbehandelten Die erneute Sulfonylharnstoffzufuhr in diesem Stadium kann dann zu keiner wesentlichen Insulinausschüttung mehr führen wie sich übrigens auch aus dem Fehlen einer Blutzuckersenkung bei PFEIFFER u Mitarb (1957) in dieser Versuchsphase ergibt Somit besteht letztlich eine gute Übereinstimmung zwischen den Hundeversuchen von ROOT und den Kälberversuchen von PFEIFFER u Mitarb (1957) Es ergibt sich daraus daß eine zu hoch dosierte Sulfonylharnstofftherapie die momentane Insulinreserve des Pankreas erheblich reduziert Ob der Insulinumsatz jedoch ebenfalls herabgesetzt ist geht aus der alleinigen Betrachtung des Pankreasinsulingehaltes nicht hervor

Dulin und Miller bestimmten den Pankreasinsulingehalt von normalen

SH

anz,

Std

dagegen wieder normal Die Blutzuckersenkung ging bei den Versuchen von Dulin und Miller der nachweisbaren Abnahme des Pankreasinsulingehaltes voraus, was mit einer gleichzeitig erhöhten Insulinsynthese zusammenhängen kann

Schließlich sind noch die Versuche von Grodsky und Peng an Mäusen zu erwähnen In diesen, an einem großen Material durchgeführten Untersuchungen fand sich 2 Std nach einmaliger Gabe von D 860 trotz starker Blutzuckersenkung keine übereinstimmende Abnahme des Pankreasinsulingehaltes, der mit einem von Berson und Yalow (1959) entwickelten für Insulin spezifischen Immuntest bestimmt wurde Dieses negative Ergebnis von Grodsky und Peng besagt nicht, daß kein Insulin aus dem Pankreas abgegeben wurde, weil eine Abnahme des Insulingehaltes bei der Maus um 10–20% mit den z Z noch recht ungenauen Insulinbestimmungsmethoden nicht erfaßt zu werden braucht Eine derartige Insulinmenge würde aber vollkommen genügen, um den Blutzucker um 30 bis 40% beim normalen Tier zu senken, also eine dem Sulfonylharnstoffeffekt vergleichbare Wirkung zu erzielen Auch bei der Ratte betrug die Abnahme des Pankreasinsulingehaltes nur etwa 25% nach 4 Std (Dulin und Miller) [Die

erhebliche Reduktion des Insulins (bis 80%) gesehen, während therapeutische Dosen den Pankreasinsulingehalt bei Hunden nicht beeinflußten (Root) Es ist daher interessant, die soeben diskutierten Befunde mit dem Verhalten der Plasmainsulinaktivität in Beziehung zu setzen

γ) Plasmainsulinaktivität und Anastomoseversuche. Bei den Untersuchungen

der Leber gebun-

i v -Injektion von D 860

PFEIFFER u. Mitarb. (1959a–c) untersuchten nun erstmalig gleichzeitig die Insulinaktivität im peripheren und portalen Blut und zeigten, daß bei Hunden (zumindest bei einer D 860-Dosis von 50 mg/kg) und bei Ratten (100 mg/kg) trotz Erhöhung der Insulinaktivität in der Pfortader um das 3fache die Insulinaktivität im peripheren Blut nicht ansteigt. Ihre Ergebnisse und die der anderen Autoren stehen somit einmal in guter Übereinstimmung mit den oben referierten Befunden über die Abnahme des Pankreasinsulingehaltes nach Sulfonylharnstoffgaben und werfen zum anderen auch ein Licht auf die gleich zu besprechenden Differenzen zwischen Insulin- und Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie, die mit einer wesentlichen Erhöhung der Insulinaktivität in der Peripherie schwer zu vereinbaren sind. Allerdings wurden von einigen Autoren auch im peripheren Blut erheblich erhöhte Plasmainsulinaktivitäten bei Ratten nach D 860 (KRACHT, KRONER, v. HOLT und v. HOLT 1957) und BZ 55 (v. HOLT, v. HOLT, KRACHT, KRONER und KÜHNAU) sowie bei Hunden nach BZ 55 (R. CANDELA und R. CANDELA) mit Hilfe der Diaphragmamethode beschrieben. Dieser Plasmainsulinanstieg fehlte nach BZ 55, wenn die Ratten 3 Monate täglich mit BZ 55 vorbehandelt worden waren (v. HOLT, v. HOLT, KRACHT, KRONER und KÜHNAU). — STUHLFAUTH u. Mitarb. fanden nach Periston-Durchströmung des isolierten Hundepankreas den Insulingehalt des Perfusates erhöht, wenn BZ 55 zugesetzt wurde.

Ein indirekter Beweis für eine erhöhte Insulinaktivität im Pfortaderblut wurde durch die Anastomosenversuche von POZZA, GALANSINO und FOA erbracht. Die Verbindung der Vena pankreaticoduodenalis eines mit BZ 55 behandelten Spenderhundes mit einem unbehandelten Empfängerhund führte zu Blutzuckersenkung bei beiden Hunden, obwohl der Blutsulfonamidspiegel beim Empfängerhund nur 2 mg % betrug. Eine Verbindung mit der Vena mesenterica des Spenderhundes hatte dagegen keine Blutzuckersenkung beim Empfänger zur Folge. Der blutzuckersenkende Faktor kam somit aus der Pankreasvene.

δ) Wirkung auf verschiedene durch Insulin beeinflußte Stoffwechselgrößen. Es wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, um zu klären, ob die Blutzuckersenkung nach Gabe von Sulfonylharnstoffen am intakten Organismus von gleichen Veränderungen im Stoffwechsel begleitet ist wie die Insulinhypoglykämie. Dabei wurden sowohl Übereinstimmungen als auch Differenzen gefunden, die dann als Argument für oder gegen eine Insulinsekretionsstimulierung benutzt wurden. Gegen eine solche Argumentation muß eingewandt werden, daß eine periphere (subcutane oder intravenöse) Injektion oder auch Infusion von Insulin nicht ohne weiteres mit einer intraportalen Insulininjektion oder Infusion verglichen werden kann. Diese Überlegung und somit die Diskussion um eine Insulinsekretionsstimulierung durch die Sulfonylharnstoffe, bei der ja das Insulin auf dem physiologischen Weg direkt in die Pfortader gelangt, hat das Interesse vieler Stoffwechselforscher wieder auf dieses wichtige Problem gelenkt und damit die Forschung über die bis heute nicht ganz geklärte Wirkungsweise des Insulins im Leberstoffwechsel beträchtlich angeregt. Besonderes Augenmerk wurde auch auf die Geschwindigkeit der Insulinapplikation gerichtet, da ja anzunehmen ist, daß die Insulinabgabe aus den B-Zellen bei einer medikamentösen Stimulierung nicht abrupt vor sich geht, sondern sich über einen gewissen Zeitraum erstreckt. Stoffwechselveränderungen, die durch rasche intravenöse oder intraportale Insulininjektion erzielt werden, sollten daher stets mit dem Effekt einer langsamen Infusion von Insulin verglichen werden. Bei Beachtung dieser Punkte lassen sich manche scheinbar widersprüchlichen Befunde verschiedener Arbeitsgruppen erklären.

Eine Zunahme der arterio-venösen Blutzuckerdifferenz, wie sie für die periphere Insulinwirkung charakteristisch ist, wurde von MADISON und UNGER

(1958) beim intakten Hund beobachtet FRAWLEY u. Mitarb. (1959) sahen dagegen innerhalb der Phase des akuten Blutzuckerabfalls, also 30 min nach i. v. Injektion von D 860, keine Zeichen einer peripheren Glucoseutilisation, sondern eine Umkehr der arterio-venösen Blutzuckerdifferenz, obwohl sie an Hunden mit portocavaler Anastomose arbeiteten. *Nur bei hepatektomierten Tieren war eine eindeutige* Zunahme der arterio-venösen Blutzuckerdifferenz, also eine verstärkte periphere Glucoseutilisation nach D 860 zu beobachten. Demnach kommt der Leber eine entscheidende, zumindest modifizierende Rolle im Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe zu.

Fähigkeit der Leber, die Glucoseprodukt
Glucosetoleranz durch einmalige oder c
kann somit keine klare Antwort auf die
stoffwirkung geben. Sie soll daher nicht in diesem Zusammenhang besproch
werden (vgl. S. 82).

SCHAMBYE 1958). Unter Basisbedingungen beobachtet man einen exponentiellen
Verdün-
markierter
, also die periphere Glucoseassimilation gesteigert, so kommt es zum gesteigerten Nachstrom nichtmarkierter Leberglucose. Daher nimmt momentan die spezifische Aktivität der Plasmaglucose mit großer Geschwindigkeit ab, es entsteht ein deutlicher Abwärtsknick in der Kurve. Wird jedoch der Zustrom (nichtmarkierter)
spezifischen Aktivität
aus dem Verhalten der
r blutzuckersenkenden

Blutzuckerabfall mit einer Glucoseaufnahme oder einer *Drosselung der Glucose*abgabe seitens der Leber gedeutet werden muß (s. S. 93). Lediglich v. HOLT und v. HOLT (1958b) errechneten aus ihren Versuchen an Ratten eine gesteigerte Glucoseaufnahme in der Peripherie. Dennoch betonen gerade diese Autoren, daß es auch nach Insulin bei langsamer peripherer oder intraportaler Zufuhr nicht zu einer gesteigerten peripheren Glucoseutilisation kommt (v. HOLT, NOLTE *und*
Mitarb. auf Grund von Isotopen
1958a) sowie DE BODO u. Mitarb.
en nach Insulin zu einer peripheren

stoffgaben in der Skeletmuskulatur sollen übergangen werden, da eine Glykogenzunahme hier auch nach Insulin inkonstant ist. Während nun subcutane und intralienale (also intraportale) Insulingaben bei der Ratte regelmäßig eine signifikante Zunahme des *Diaphragmaglykogens* verursachen (DULIN und JOHNSTON, CREUTZFELDT und SÖTTERLE), fehlt dieser Effekt nach einer Sulfonylharnstoffgabe (v. HOLT, v. HOLT und KRONER 1956, CREUTZFELDT und SÖTTERLE, DULIN und JOHNSTON). Spezifischer dürften die mit ^{14}C markierter Glucose durchgeführten Untersuchungen sein. Ihre Ergebnisse sind zwar nicht ganz einheitlich, was jedoch an der Versuchsanordnung und der applizierten Dosis liegen kann. So fanden ASHMORE u. Mitarb. (1958) keinen Anstieg der ^{14}C-Aktivität in der Skeletmuskulatur von Ratten nach D 860. Nach MILLER, KRAKE und VANDERBROOK ist nach D 860 ein vermehrter Einbau von ^{14}C ins Muskelglykogen der Ratte nur bei Gabe von ausreichend aktiver ^{14}C-Glucose nachweisbar. Gleichzeitig fanden MILLER u. Mitarb. in der Ausatemluft einen Anstieg des $^{14}CO_2$ als Zeichen gesteigerter Glucoseoxydation. Auch v. HOLT und v. HOLT (1958a bis c) wiesen in ihren Untersuchungen mit BZ 55 einen Anstieg der ^{14}C-Aktivität im Muskelglykogen nach, die noch 10 Std. nach dem Medikament nachweisbar war; bei 12monatiger Dauertherapie jedoch fehlte, selbst wenn die Tiere 4 Tage unbehandelt blieben.

BRESSLER und ENGEL untersuchten das Verhalten des Glykogengehaltes im Rückenfett der fastenden Ratte, das nach Insulingaben stark ansteigt, und fanden nach D 860 keine Veränderung. Lediglich bei gefütterten Ratten nahm das Glykogen im Fettgewebe zu. Auch KNITSCH und MOHNIKE (1958) sahen in einem mittleren Dosisbereich nach BZ 55 bei Hungerratten in der Auffütterungsphase eine für die Insulinwirkung charakteristische Zunahme des Glykogens im Nieren- und Nebenhodenfett der Ratte. Ein vermehrter Einbau von ^{14}C aus markierter Glucose in die Fettsäuren des peripheren Fettgewebes ließ sich bei Ratten unter D 860 nicht nachweisen (ASHMORE u. Mitarb.). Die Lipogenese aus ^{14}C-Glucose wurde bei Mäusen durch BZ 55 sogar gehemmt (PROD'HOM und PLATTNER 1958, 1959). BOCK, LINDNER und OBENAUS verglichen die Wirkung von Insulin und BZ 55 auf den Glucosegehalt *des Kammerwassers* von Kaninchen und fanden trotz gleicher Wirkung auf den Blutzucker nur nach Insulin, nicht jedoch nach BZ 55 eine Abnahme des Zuckergehaltes im Kammerwasser.

Als typischer Begleiteffekt der Insulinhypoglykämie wird der Abfall des anorganischen *Phosphors* im Plasma als Folge der peripheren Glucoseutilisation gedeutet (SOSKIN, LEVINE und HECHTER, NICHOLS), während der Abfall des *Kaliums* zumindest teilweise hepatisch bedingt ist. Auch das Absinken des *Aminostickstoffs* gilt im wesentlichen als peripherer Insulineffekt. MOHNIKE und BIBERGEIL fanden bei i.v. Gabe von Sulfonylharnstoffen bei Hunden einen ausgiebigen Abfall des Serumkaliums, dagegen nur einen kurzfristigen Abfall des Serumphosphors, der anschließend steil anstieg. Bei oraler Gabe von Sulfonylharnstoffen zeigten die Hunde nur einen Abfall des Aminostickstoffs, während das Serumkalium unverändert blieb und der Serumphosphor anstieg (MOHNIKE, CZYZYK und BIBERGEIL). Der mangelhafte Effekt auf Phosphor und Kalium wird auf eine ungenügende periphere Wirkung des aus den B-Zellen freigesetzten Insulins gedeutet, wobei eine Phosphorfreisetzung aus der Leber zusätzlich möglich ist. Der Abfall des Aminostickstoffs könnte auf einer direkten Beeinflussung des Aminosäurestoffwechsels beruhen, weil es auch nach D 860 bei pankreaslosen und alloxandiabetischen Hunden ohne gleichzeitige Blutzuckersenkung ebenfalls zu einem Abfall des Aminostickstoffs kommt (MOHNIKE, BIBERGEIL und CZYZYK).

GALANSINO u. Mitarb. (1958) untersuchten das Verhalten der Milchsäure und Brenztraubensäure im Blut von Hunden nach Gabe von Sulfonylharnstoffen und Insulin und stellten signifikante Differenzen fest. Während Insulin bei peripherer

und portaler Injektion Lactat und Pyruvat erhöht kommt es trotz gleicher Blutzuckersenkung nach i v Injektion von Sulfonylharnstoffen zu einem Abfall des Pyruvats und Lactats Der Kaliumabfall ist nach Insulingabe ausgeprägt nach Sulfonylharnstoffgabe nur angedeutet oder fehlt Das gleiche gilt für die Injektion von *Chlorpropamid* (Foa u Mitarb 1959) und Metahexamid (Galansino u Mitarb 1959) Die Arbeitsgruppe schließt aus ihren Untersuchungen auf einen spezifischen Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die Leber der dem Insulin (auch *wenn es langsam intraportal infundiert wird) nicht eigen ist jedoch nur beim* Vorhandensein funktionstüchtiger B Zellen eintritt

Bei Meerschweinchen *ließen sich nach 1 2 und 3 Std keine signifikanten Unter*schiede im Verhalten von Lactat Pyruvat und α Ketoglutarat nach subcutaner Injektion von Insulin oder D 860 nachweisen (Andreu Kern Söling und Creutzfeldt)

Wie schon am Anfang dieses Abschnittes gesagt wurde dürfen die nur geringfügigen oder teilweise fehlenden peripheren Effekte während der Sulfonylharnstoffhypoglykämie nicht ohne weiteres als Argument gegen eine Insulinsekretionsstimulierung verwertet werden weil die tatsächlich in die Peripherie gelangenden Insulinmengen relativ klein sein können Madison und Unger (1958a) zeigten daß die intraportale Insulininjektion gemessen an der peripheren a v Differenz wesentlich weniger wirksam ist als die intravenöse v Holt Nolte und v Holt *(1959) vermißten bei langsamer portaler und peripherer Infusion von Insulin* überhaupt einen Einbau von ^{14}C Glucose in das Muskelglykogen obwohl der Blutzucker in gleicher Weise wie bei rascher Injektion abfiel bei der es sowohl auf dem portalen wie auf dem peripheren Weg zu einer ^{14}C Aktivitätszunahme im Muskelglykogen kam

Argumentiert man in dieser Weise muß man logischerweise die teilweise sehr hohen Insulinaktivitäten die im Venenblut nach Sulfonylharnstoffgaben gefunden wurden (vgl S 78) in Zweifel ziehen

Für unsere weitere Betrachtung ist jedenfalls von Bedeutung daß periphere *Stoffwechseleffekte selbst am normalen Tier die Sulfonylharnstoffhypoglykämie* nur sehr unbefriedigend zu erklären vermögen Es ist vielmehr wahrscheinlich daß sie ihren Entstehungsort im wesentlichen in der Leber hat Dabei kann es sich freilich unter Umständen um reine Insulineffekte auf die Leber handeln (s S 94)

ε) Glucosetoleranz Wie schon oben erwähnt (s S 80) ist die Glucosetoleranz nur bedingt für die Deutung des Wirkungsmechanismus zu verwerten ihr Verhalten interessiert aber im Hinblick auf eine mögliche Erschöpfung des B Zellsystems durch die Sulfonylharnstoffe Immerhin fanden Bellens u Mitarb *(1956 1958) bei Ratten und Hunden nach BZ 55 eine verstärkte Assimilation von* i v injizierter Glucose Es handelt sich hierbei jedoch nur um einen vorübergehenden Effekt weil 2 Std nach BZ 55 die Glucoseassimilation des Hundes bereits herabgesetzt ist (Christophe und Conard) Auch wiederholte Gaben von BZ 55 reduzieren die Glucoseassimilation von Ratten (de Meutter u Mitarb 1956 Conard u Mitarb 1957) Die Autoren schließen hieraus auf eine herabgesetzte Insulinreserve im Pankreas nach einer oder bei wiederholter Sulfonylharnstoffgabe da der Glucoseassimilationskoeffizient ein Maßstab für die Insulinaktivität sei (Conard 1955) Im gleichen Sinne sprechen die Befunde von Braun u Mitarb (1959) die während akuter Überzuckerung bei Ratten einen Blutzuckereffekt des D 860 vermißten Auch die Abnahme der oralen Glucosetoleranz bei *monatelang mit BZ 55 behandelten normalen* Ratten und Hunden (v Holt Kracht Kroner und v Holt 1956 Lederer und de Meyer) der intraperitonealen Glucosetoleranz bei monatelang mit D 860 behandelten teilpankreatektomierten Ratten (Creutzfeldt und Geginat) sowie der intravenösen Glucose

toleranz von monatelang mit D 860 behandelten normalen und alloxangeschädigten, aber nicht manifest diabetischen Ratten (LAZAROW und TREIBERGS) läßt sich ähnlich deuten. Alle diese Untersuchungsergebnisse besagen aber noch nicht, daß es bei langfristiger Verabreichung der Sulfonylharnstoffe zu einer Erschöpfung des Inselsystems kommt, was bei einer β-cytotropen Substanz immerhin befürchtet werden könnte. Die Herabsetzung der Glucosetoleranz ist nämlich nicht progredient, sondern bleibt auch bei Fortsetzung der Dauertherapie auf einem gleichen Niveau stehen. Ihr Ausmaß ist lediglich abhängig von der verabreichten Sulfonylharnstofftagesdosis (LAZAROW und TREIBERGS). Von vornherein latent diabetische teilpankreatektomierte Ratten wurden nicht manifest diabetisch (CREUTZFELDT und GEGINAT). Auch bei alloxanbehandelten Ratten ohne manifesten Diabetes kam es nicht zur Manifestation eines Diabetes, und bei bereits diabetischen Tieren kam es mit und ohne D 860-Behandlung in gleicher Häufigkeit zur Spontanremission des Alloxandiabetes (LAZAROW und TREIBERGS). Diesen an zahlreichen Ratten gemachten Erfahrungen steht jedoch eine Beobachtung von MOHNIKE (1957) gegenüber, der bei einem mit Alloxan vorbehandelten Hund durch BZ 55 einen Diabetes erzeugen konnte. Hierher gehören ferner die Beobachtungen von v. HOLT und v. HOLT (1955), daß monatelang mit BZ 55 behandelte normale Ratten in einer Zwangsfütterungsperiode bei fortgesetzter BZ 55-Zufuhr im Gegensatz zu zwangsgefütterten Kontrolltieren starke Glucosurien entwickelten.

Daß aus den mitgeteilten Befunden über eine herabgesetzte Glucosetoleranz nicht sicher auf eine B-Zellerschöpfung geschlossen werden kann, ergibt sich auch aus der Tatsache, daß trotz einer Abnahme der Glucosetoleranz bei chronisch mit D 860 behandelten teilpankreatektomierten Ratten der blutzuckersenkende Effekt der Substanz noch deutlich nachzuweisen war; er hatte lediglich gering abgenommen (CREUTZFELDT und GEGINAT).

Von wesentlicher Bedeutung dürfte jedoch eine unterschiedliche Empfindlichkeit des B-Zellsystems sein. Nur so lassen sich einige widersprechende Versuchsergebnisse erklären. Zum Beispiel fanden STEWART sowie BANDER, HAUSSLER und SCHOLZ, CREUTZFELDT, DETERING und WELTE bei normalen Kaninchen, Ratten und Hunden eine unveränderte orale Glucosetoleranz selbst nach monatelanger Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. SCHOLER und GAARENSTROOM sahen bei einem ihrer Rattenstämme nach chronischer Applikation von BZ 55 lediglich ein leichtes Ansteigen der Blutzuckerwerte, dagegen bei einem anderen, offensichtlich sehr empfindlichen Stamm bei gleicher Versuchsanordnung von der 8. Woche an das Auftreten diabetischer Blutzuckerwerte mit Glucosurie. Auf diese Beobachtungen von SCHOLER und GAARENSTROOM wird sogleich einzugehen sein.

c) *Mechanismus der B-Zellbeeinflussung.* Nach den soeben erörterten Befunden kann an einer Beeinflussung des B-Zellsystems mit konsekutiver Insulinabgabe durch die Sulfonylharnstoffe nicht gezweifelt werden. Wie hat man sich jedoch diesen Vorgang vorzustellen? Meist wird einfach die Ansicht vertreten, daß die Sulfonylharnstoffe die B-Zellen „stimulieren“, wobei offenbleibt, worin diese Stimulation besteht. Offensichtlich wird ein dem physiologischen Insulinsekretionsreiz gleichartiger Vorgang angenommen. Hierzu ist zunächst zu sagen, daß wir über die Physiologie der Insulinsekretion noch recht mangelhafte Kenntnisse haben (vgl. die Übersichten von LAZAROW 1957 und MASKE 1957). Man weiß lediglich, daß der Blutglucosespiegel selbst die Insulinsekretion steuert (GRAFE und MEYTHALER, ANDERSON und LONG, FOA u. Mitarb. 1949), wobei es zur Mobilisierung der in den Granula wahrscheinlich als Zinkkomplex gestapelten Insulindepots kommt.

6*

Immerhin stehen zur Zeit verschiedene Hypothesen über die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die B-Zellen zur Diskussion. PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER u. Mitarb. (1957) neigen der Ansicht zu, daß die Sulfonylharnstoffe eine Ausschüttung des ständig in gewisser Menge in den B-Zellen vorhandenen löslichen Insulins bewirken, worauf erst sekundär eine Mobilisierung des in den Granula gespeicherten Insulins folg
der Sulfonylharnstoffkonzentration
rhythmisch bei einer erneuten Gabe
daß kein Anhalt für die Annahme
nicht sowieso frei durch die B-Zellmembran penetriert.

MOHNIKE (1957) nimmt eine Steigerung der Insulinabgabe unter der Ein

lichen Schluß, der durch die von den Autoren gefundene Beeinflussung zahlreicher Enzymreaktionen in vitro und in vivo begründet erscheint, kommen WALLENFELS, SUMM und CREUTZFELDT. Sie nehmen an, daß in den Grenzen seiner spezifischen

CREUTZFELDT und SUMM in der Leber von Ratten und Menschen gefundene Aktivierung des Malatenzyms eine Rolle spielen, besonders, wenn die gleiche Aktivierung auch in den B-Zellen st
Fall ist. Ob damit aber ein der
mus abläuft, muß offenbleiben
widerspruchslos erscheinen, wie oben ausführlich erörtert wurde.

Interesse verdient sodann eine neuere Beobachtung von WALLENFELS, BURCHARD und SUND, daß BZ 55 in vitro in hohen Konzentrationen Insulinzinkkomplexe zu spalten vermag (vgl. S. 65). Theoretisch würde sich nämlich auf

mehr stapelfähige, aber an bestimmten Wirkorten (Leber) besonders
Verbindung entsteht. Diese Hypothese entstand unter dem Eindruck der ver
betreffenden Effekte und der mangel
allein mit der
und peripher

appliziertem Insulin erklären können. STRAUZENBERG und HALLER (1959) entwickelten ähnliche Gedankengänge und nehmen eine Komplexbildung zwischen Insulin und Sulfonylharnstoff an, die zu einer Veränderung der Insulinwirkung führe. — Für derartige Überlegungen spricht die Tatsache, daß bis heute nicht *sicher nachgewiesen werden konnte, daß der Insulinfreisetzung aus den B-Zellen* auch eine gesteigerte Produktion folgt, also ein dauernd gesteigerter Insulinturnover stattfindet. Die Untersuchungen von BANDER und SCHOLZ, nach denen S^{35}-markiertes Cystein unter D 860 nicht vermehrt ins endogene Insulin eingebaut wird, ergaben keinen Anhalt für einen erhöhten Insulinumsatz. Auch fehlte eine erhöhte Insulinaktivität im Plasma bei längerer Behandlung von Ratten mit Sulfonylharnstoffen (v. HOLT, v. HOLT, KRACHT, KRONER und KÜHNAU), obwohl die B-Zellen morphologisch die Zeichen erhöhter Aktivität zeigten.

BANDER (1957, 1959b) sowie HASSELBLATT und BLUDAU diskutieren eine Sensibilisierung der glucoseempfindlichen Receptoren der B-Zellen durch die Sulfonylharnstoffe als Mechanismus der Insulinfreisetzung, wodurch es bereits bei normalen Blutzuckerwerten zu einer Insulinsekretion komme. Damit erkläre sich, daß der Blutzuckerspiegel nur auf ein bestimmtes Niveau gesenkt wird, obwohl die B-Zellen noch genügend Insulin enthalten, um z. B. den Blutzuckeranstieg nach einer Glucosebelastung mit normaler Geschwindigkeit auszugleichen. Mit dieser Vorstellung wird jedoch außer acht gelassen, daß im Augenblick der von HASSELBLATT und BLUDAU durchgeführten Glucosebelastung noch genügend Insulin infolge der vorherigen Insulinmobilisierung zur Verwertung der injizierten Glucose vorhanden ist. Außerdem steigt der Blutzuckerspiegel beim gesunden Versuchstier schon wenige Stunden nach Sulfonylharnstoffgaben wieder an. Es bestehen also bei Dauerbehandlung normaler Tiere trotz hoher Sulfonylharnstoffplasmaspiegel keineswegs dauernd erniedrigte Nüchternblutzuckerwerte, viel mehr kommt es jeden Tag bei erneuter Gabe zu einer erneuten vorübergehenden Blutzuckersenkung. PFEIFFER, STEIGERWALD, SANDRITTER u. Mitarb. (1957) *hatten daraus geschlossen, daß das Entscheidende bei der Wirkung der Sulfonyl*harnstoffe auf die B-Zellen der Anstieg der Plasmakonzentration und nicht der absolute Plasmaspiegel ist. Inwieweit beim menschlichen Diabetes mellitus, insbesondere bei den auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprechenden Patienten, andere Verhältnisse vorliegen, die eine derartige Deutung der Sulfonylharnstoffwirkung erschweren, soll später erörtert werden (vgl. S. 133).

Interessant ist die von HASSELBLATT und SCHUSTER mitgeteilte Beobachtung, daß die Blutzuckersenkung der Sulfonylharnstoffe durch Megaphen und Veronal signifikant abgeschwächt wird, während die Insulinwirkung unbeeinflußt bleibt. Als Erklärung dieses Phänomens nehmen die Autoren an, daß Veronal und Megaphen die Reaktionsbereitschaft der B-Zellen herabsetzen. Gleichzeitig könnte aber eine gestörte Glucosephosphorylierung in extrapankreatischen Geweben, besonders in der Leber, eine Rolle spielen. Denn Megaphen allein führt schon zu Hyperglykämien und beeinträchtigt die Glucosetoleranz. Auch unter einer Chloralosenarkose, die beim Kaninchen hyperglykämisch wirkt, ist der blutzuckersenkende Effekt *von D 860 aufgehoben*, während Insulin nach wie vor den Blutzucker erniedrigt (KONIG). Ein direkter Einfluß auf das Pankreas im Sinne einer „Narkose" der B-Zellen läßt sich vielleicht aus der Tatsache ablesen, daß sowohl eine Vorbehandlung mit Veronal (MARTINEZ) als auch mit Megaphen (SANTOS und OSWALD) die B-Zellen zumindest teilweise vor der deletären Wirkung einer Alloxaninjektion schützt (es tritt also bei vorbehandelten Tieren seltener ein Alloxandiabetes auf).

Wichtig ist natürlich die Frage, ob die B-Zellbeeinflussung auf einem physiologischen oder unphysiologischen Wege vor sich geht, weil hier evtl. die Möglich

keit eine

abhangt

daß die

fonylharnstoffgaben abnimmt nach Cortisonbehandlung jedoch unverändert bleibt Dieser Befund spricht für einen differenten Einfluß von Hyperglykamie und Sulfonylharnstoffen auf die B Zellen der jedoch noch nicht in den Bereich des Pathologischen gehoren muß Als durchaus unphysiologisch wäre dagegen der Mechanismus zu betrachten den FRFINKEL und INGBAR diskutieren Sie halten auf Grund ihrer in vitro Experimente an Nierenschnitten eine lokalisierte histotoxische Anoxie in den B Zellen als Ursache der Insulinfreisetzung fur moglich (s S 66) Tatsachliche Befunde am Inselsystem zugunsten dieser Vorstellung fehlen Immerhin kennen wir in den verschiedenen B Zellgiften wie dem Alloxan und dem Dithizon Substanzen die genauso als „β cytotrop" angesprochen werden mussen wie die Sulfonylharnstoffe Theoretisch lassen sich daher Sulfonylharnstoffderivate denken die nicht nur Insulin aus den B Zellen mobilisieren (wie es das Alloxan ja auch in der ersten Phase seiner Wirkung tut) sondern zusatzlich die Funktion der B Zellen beeintrachtigen und schließlich zum Untergang von B Zellen fuhren Beim D 860 und BZ 55 scheint das nur unter extremen Bedin

um so bemerkenswerter als bekannt ist daß eine Vorbehandlung von Kaninchen mit Glucose (MASKE WOLFF und STAMPFL) und Adrenalin (MASKE STAMPFL und

ologischem Wege zu einer Insulinausschut

etesfrequenz nach Alloxan

daß Alloxan die B

Vorbehandlung als

rzu hat die B Zell

s einen Schutzeffekt auf die

B Zellen MOSINGER und

oßen Versuchsserien nach

weisen, daß eine einmalige Gabe von BZ 55 2—6 Std vor einer Alloxaninjektion bei Mausen und Ratten die diabetogene Wirkung des Alloxans (gemessen an der

Zahl der diabetischen Tiere und der Schwere des Diabetes) erheblich steigern. Heraus ergibt sich, daß die Sulfonylharnstoffe anders als Glucose auf die B-Zellen einwirken und ihre *β-cytotrope* Eigenschaft sich mit der cytotoxischen Wirkung des Alloxan sogar addiert. Allerdings ist noch einschränkend hier anzumerken, daß Fister u. Mitarb. im Gegensatz zu Kilmas und Searle sowie Mosinger und Braun die diabetogene Alloxanwirkung bei Ratten durch Sulfonylharnstoffe nicht gesteigert, sondern abgeschwächt fanden. Weitere Untersuchungen sind *daher zunächst angezeigt.*

Will man aus den hier zusammengestellten Daten eine Verbindung zur Frage der Art der B-Zellbeeinflussung durch die Sulfonylharnstoffe herstellen, so wird man den Schluß ziehen dürfen, daß ein Effekt auf den Stoffwechsel der B-Zellen selbst am meisten Wahrscheinlichkeit hat und daß stärker wirksame Sulfonylharnstoffe (z. B. Chlorpropamid und Metahexamid) mit Zurückhaltung betrachtet werden müssen, da sie automatisch den β-Cytotoxinen näherrücken.

c) Die Rolle anderer endokriner Organe

Die Entfernung der Nebennieren und der Hypophyse bzw. die Zufuhr von Hypophysenvorderlappenhormonen und von Hormonen der Nebenniere und der Schilddrüse führen zu interessanten Modifikationen der Sulfonylharnstoffwirkung.

a) Schilddrüse. Wie auf S. [illegible] ausgeführt wurde, lassen sich bei hohen Dosen von Sulfonylharnstoffen, und zwar mit BZ 55 eindeutiger als mit D 860, Schilddrüsenveränderungen wie bei einem milden Thyreostaticum nachweisen. Diese teilweise geringen Veränderungen treten jedoch sehr langsam auf; eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion kann daher nicht Ursache der raschen Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffgabe sein. Eine interessante Beziehung zwischen Schilddrüse und Sulfonylharnstoffwirkung ergibt sich jedoch aus der Beobachtung von Hasselblatt und Bastian, daß die Vorbehandlung mit Thyroxin bei Mäusen die Empfindlichkeit gegenüber D 860 (gemessen am hypoglykämischen Schock) um das 20fache erhöht, während die Empfindlichkeit gegen Insulin nur um das 1,67fache durch Thyroxin gesteigert wird. Dieser Befund konnte für normale Ratten bestätigt werden (Creutzfeldt und Fister 1959). Gleiche D 860-Dosen waren signifikant stärker blutzuckerwirksam nach 5tägiger Vorbehandlung mit Thyroxin oder TSH. D 860-Dosen, die bei unvorbehandelten Tieren den Blutzucker kaum senkten, waren nach Thyroxinverabfolgung hoch wirksam, während der Insulineffekt nicht verstärkt wurde. Merkwürdigerweise fehlte die Sensibilisierung gegen D 860 durch die Thyroxin- und TSH-Behandlung jedoch bei hypophysektomierten Ratten.

Eine befriedigende Erklärung für die Beobachtung fehlt bisher. Wenn die Glykogenarmut der Leber nach Thyroxinzufuhr oder eine veränderte Ansprechbarkeit der peripheren Gewebe eine wesentliche Rolle spielt, ist nicht einzusehen, daß die Insulinhypoglykämie nicht auch verstärkt wird. Für einen wesentlich erhöhten Insulingehalt des Pankreas unter Thyroxingaben, der von Hasselblatt und Bastian diskutiert wird, fehlt jeder Anhaltspunkt. Es ist sogar das Gegenteil zu erwarten. Man muß entweder annehmen, daß die Thyroxinvorbehandlung den Funktionszustand der B-Zellen selbst ändert, so daß sie stärker auf die Sulfonylharnstoffe mit einer Insulinausschüttung reagieren, oder daß das Thyroxin den Leberstoffwechsel derart beeinflußt, daß die Sulfonylharnstoffe ihren hypothetischen Effekt auf die Leber wirksamer entfalten können. Da alloxandiabetische Ratten, die auf D 860-Gaben weder mit einer Blutzuckersenkung noch einem Rückgang der Glucosurie reagiert hatten, auch nach einer Vorbehandlung mit Thyroxin keine Blutzuckersenkung auf D 860 zeigten sowie bei längerer kombinierter Gabe von D 860 und Thyroxin eine unveränderte Glucosurie aufwiesen

(CREUTZFELDT und FINTER 1951) liegt eine Beeinflussung der B-Zellfunktion näher. Im gleichen Sinne spricht, daß bei gleichzeitigem Vorliegen von Diabetes und Hyperthyreose beim Menschen die Behandlungsaussichten mit Sulfonylharnstoffen schlechter sind als bei euthyreoten Patienten (vgl. S. 105). — Wir können im Augenblick also lediglich registrieren, daß das Schilddrüsenhormon die Sulfonylharnstoffwirkung beim normalen Tier im Gegensatz zur Insulinwirkung wesentlich modifiziert.

β) *Nebennieren.* Adrenalektomierte Tiere zeigen gegenüber normalen Tieren genau wie nach Insulin eine wesentlich verstärkte Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffgaben. Das gilt für Ratten (v. HOLT, v. HOLT und KRONER 1956, BANDER und SCHOLZ, DULIN, MORLEY und NEZAMIS, HOUSSAY und PENHOS, COX, HENLEY und WILLIAMS, HOUSSAY u. Mitarb. 1957a), Hunde (HOUSSAY und PENHOS, HOUSSAY u. Mitarb. 1957a), Katzen (GORDON, BUSE und LUKENS) und Kröten (HOUSSAY u. Mitarb. 1957a). Der Blutzucker fällt schon bei sehr kleinen Dosen kontinuierlich bis zum Tode ab, weil die durch Sulfonylharnstoffe bewirkte adrenergische Gegenregulation fehlt (s. S. 56f.). Die entscheidende Rolle spielt

aus den B-Zellen des hypophysektomierten Tieres nach Sulfonylharnstoffgaben oder zumindest gegen ein peripheres Wirksamwerden größerer Insulinmengen. Wegen der grundsätzlichen Bedeutung dieses Phänomens wurden verschiedene Untersuchungen zu seiner Erklärung unternommen. Zunächst ergab sich, daß die Degranulation der B-Zellen bei der hypophysektomierten Ratte nach D 860-Gaben eher noch intensiver ist als beim normalen Tier, wobei allerdings eine Vergrößerung der B-Zellkerne ausblieb (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Man konnte hieraus auf eine herabgesetzte B-Zellfunktion schließen. Dennoch muß wegen der starken Degranulation angenommen werden, daß die Insulinvorräte der B-Zellen, die sich nach HAIST (1942) sowie FRAENKEL-CONRAT u. Mitarb. bei hypophysektomierten Ratten nicht von denen normaler Ratten unterscheiden, zunächst ausgeschüttet werden. Später dürfte jedoch Insulin verzögert resynthetisiert werden, wodurch ein erniedrigter Insulinumsatz resultiert. Hierfür spricht die Atrophie des Golgi-Apparates der B-Zellen bei normaler β-Granulierung nach Hypophysektomie (BARTS) und das Fehlen einer Inselvolumenzunahme bei konstant mit Glucose infundierten hypophysektomierten Ratten (HAIST 1959). Letztlich läßt sich aber auch damit nicht die relative Sulfonylharnstoffresistenz des hypophysektomierten Tieres erklären. Da hypophysektomierte Ratten unter einer wochenlangen konstanten STH-Behandlung, die ein normales Körperwachstum garantiert und nach BARTS bereits innerhalb 4 Tagen den Golgi-Apparat der B-Zellen normalisiert, ebenfalls keine erhöhte Empfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe zeigten (CREUTZFELDT, DETERING und WELTE). Freilich wissen wir zu wenig über den Einfluß der Hypophyse auf die Funktionstüchtigkeit der B-Zellen, und es besteht durchaus die Möglichkeit, daß ein β-cytotroper Faktor existiert, der mit den bisher bekannten Hormonen des Hypophysenvorderlappens nicht identisch ist.

DULIN und MILLER (1955) betrachten als hinreichende Erklärung für die relative Sulfonylharnstoffresistenz der hypophysektomierten Ratte den von ihnen im Gegensatz zu früheren Untersuchern 4 Wochen nach Hypophysektomie auf die Hälfte reduziert gefundenen Pankreasinsulingehalt. Sie fanden nämlich die hier zur Diskussion stehende auffällig geringe Sulfonylharnstoffempfindlichkeit nur bei Tieren, die bereits vor einigen Wochen hypophysektomiert worden waren, während Tiere 3 Tage nach Hypophysektomie wesentlich stärker mit ihrem Blutzucker reagierten als normale Ratten. Nach Insulinbestimmungen von DULIN und MILLER nimmt bei der verlängerte Zeit hypophysektomierten Ratte der Pankreasinsulingehalt nach D 860-Gabe nur um etwa 0,35 E/kg ab gegenüber 1,0 E/kg beim normalen Tier. Hierzu ist zu sagen, daß 0,35 E/kg vom hypophysektomierten Tier schwerlich toleriert werden (nach 0,1 E/kg Altinsulin s.c. treten nach unseren Erfahrungen bei 80% der Tiere, nach 0,05 E/kg noch bei 20%, schwere hypoglykämische Schocks auf). Eine wichtige Rolle spielt sicherlich die direkte Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf das Nebennierenmark, weil auch langfristig hypophysektomierte Ratten nach Adrenalektomie oder Demedullierung hoch empfindlich gegen D 860 werden, während die gleichen Maßnahmen die Insulinempfindlichkeit nicht beeinflussen (DULIN und MILLER). Die Beobachtung, daß 3 Tage nach Hypophysektomie trotz intakten Nebennierenmarks jedoch die zu erwartende gesteigerte Sulfonylharnstoffempfindlichkeit noch vorhanden ist, kann auch in dem Sinne gedeutet werden, daß durch den Ausfall der Hypophyse im Laufe der Zeit eine Umstellung des Leberstoffwechsels stattfindet, der die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe auf dieses Organ herabsetzt. Um welchen Faktor der Hypophyse es sich dabei handelt, ist freilich unbekannt. Das ACTH kommt nicht in Frage, weil die Sulfonylharnstoffwirkung beim adrenalektomierten Tier ohne Glucocorticoidproduktion extrem gesteigert ist. Desgleichen läßt sich

kraftige Blutzuckersenkung ausreicht Die Befunde lassen also lediglich den Schluß zu daß die Sulfonylharnstoffe einen spezifischen dem Insulin nicht eigenen Effekt auf den Leberstoffwechsel haben Er ist nicht an das Vorhandensein eines funktionierenden B Zellsystems gebunden weil HENRY KIM und HALL bei alloxandiabetischen Ratten die vorher auf D 860 Gabe keine Leberglykogenzunahme zeigten nach einer Vorbehandlung mit Insulin unter D 860 einen signifikanten Anstieg des Leberglykogens beobachteten ohne daß der Blutzucker gleichzeitig abfiel BERINGER und KEIBL fanden bei schwer alloxandiabetischen Kaninchen nach BZ 55 keine Veranderung von Blutzucker und Leberglykogengehalt Beim mittelschweren Alloxandiabetes stieg jedoch zusammen mit dem Blutzuckerabfall der Leberglykogengehalt wie bei normalen Kaninchen an

Die Erklarung der Leberglykogenzunahme als Hemmung der Glykogenolyse ist unbefriedigend weil eine solche in vitro umstritten ist bzw erst bei hohen Sulfonylharnstoffkonzentrationen eintritt (s S 63) und die Glucagonhyperglykamie in vivo nicht signifikant durch Sulfonylharnstoffgaben reduziert wird (s S 72) Eine Hemmung der Glucose 6 Phosphatase kann ebenfalls nicht ursachlich beteiligt sein da sie sich in vivo erst 5 Std nach einer Sulfonylharnstoffgabe nachweisen laßt also lange nach dem Eintritt der Blutzuckersenkung und der Leberglykogenzunahme (s S 63) Außerdem mußte eine Hemmung der Glykogenolyse auf die Dauer zu einer pathologischen Glykogenspeicherung wie bei der v Gierkeschen Krankheit fuhren Das ist jedoch nicht der Fall Bei langfristig mit Sulfonylharnstoffen behandelten Tieren fanden sich normale oder nur leicht erhohte Leberglykogenwerte (BANDER und SCHOLZ CREUTZFELDT und SÜTTERLE ROOT 1957b CLARKE und SENMAN) Immerhin spricht die Tatsache einer verlangerten Aufrecl [illegible] neben im Fastenzustand unter [illegible] ein Befund der ubrigens bei [illegible] — sowie die verminderte Thyroxin Glykogenolyse (PERRINI und RIZZI KÁLDOR und POGÁTSA 1959a) unter Sulfonylharnstoffen fur eine gewisse Fixation der Leberglykogenbestande Nach KÁLDOR und POGÁTSA (1959b) ist auch die postmortale Glykogenolyse in der Leber bei D 860 behandelten Ratten gegenuber Kontrollen verzogert

[illegible]

das Insulin die Verwertung des Zuckers in der Peripherie [illegible] dende ist also nicht die [illegible] n gesteigerte Zuckerutilisation in der [illegible] Studien mit ^{14}C markierter Glucose [illegible] eine kleine [illegible]

[illegible] Sulfonyl [illegible] war spielt [illegible] utane In

jektion (MILLER, KRAKE und VANDERBROOK; ASHMORE u. Mitarb. 1958) als auch die i.v. und intraportale Injektion sowie die intraportale langsame Infusion (v. HOLT u. Mitarb. 1959) von Insulin die spezifische Aktivität des Leberglykogens gegenüber Kontrollen unbeeinflußt ließen.

Außer der gesteigerten Aufnahme von Blutglucose durch die Leber, wie sie durch die soeben besprochenen Versuche mit ^{14}C-markierter Glucose als gesichert gelten kann, findet in der Leber aber auch eine gesteigerte Glucosebildung aus Nichtglucosevorstufen (Gluconeogenese) unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe [illegible]

vermag natürlich nicht den Mechanismus der Sulfonylharnstoffhypoglykämie zu erklären. Die Befunde besagen lediglich, daß die Sulfonylharnstoffe eine besondere, dem Insulin nicht eigene Wirkung auf die Leber haben, die man ganz allgemein als eine *Aktivierung des Glucosestoffwechsels mit erhöhtem Umsatz der* Metaboliten und des Glykogens bezeichnen kann. Wie oben bereits ausgeführt (s. S. 84), kann die für die Leber nachgewiesene erhöhte CO_2-Fixierung unter Sulfonylharnstoffen eine Rolle bei der Insulinfreisetzung aus den B-Zellen spielen, falls ein gleichartiger Effekt auch in diesem Organ stattfindet (SCHMIDT, CREUTZFELDT und WALLENFELS).

Zusammenfassend ergeben die Studien über das Verhalten des Leberglykogens also keine direkte Erklärung für die Sulfonylharnstoffhypoglykämie. Sie zeigen jedoch, *daß die Sulfonylharnstoffe den Glucosestoffwechsel der Leber in vivo in* einer Weise beeinflussen, wie es mit Insulin (auch bei portaler Applikation) nicht möglich ist. Es ist jedoch anzunehmen, daß endogenes oder exogenes Insulin vorhanden sein muß, damit diese Effekte eintreten.

γ) Fett- und Eiweißstoffwechsel der Leber. Wird nach einer Testgabe von ^{14}C-markierter Glucose Insulin s.c. injiziert, so kommt es zu einem starken Einbau von ^{14}C in die Fettsäuren des peripheren Fettgewebes, aber nur zu einem mäßigen Einbau in die aus der Leber isolierten Fettsäuren. Nach Gabe von D 860 wird der ^{14}C-Einbau in die Fettsäuren der Peripherie gar nicht, in die Fettsäuren der Leber jedoch wesentlich stärker als nach Insulin gesteigert (ASHMORE u. Mitarb. 1958). Leberschnitte von Ratten, die mehrere Tage mit D 860 behandelt wurden, inkorporieren in vitro ^{14}C-markiertes Glykokoll in stärkerem Maße in das Protein als Leberschnitte unbehandelter Kontrolltiere (RECANT und FISCHER). Nach einmaliger Gabe von D 860 war dieser Effekt auf die Proteinsynthese jedoch noch nicht nachweisbar.

δ) Wirkung auf die Glucoseabgabe der Leber. Ein Absinken der Glucosekonzentration im Lebervenenblut unter Sulfonylharnstoffen, also eine herabgesetzte Glucoseabgabe der Leber wurde an Hunden von ANDERSON u. Mitarb. (1956), PURNELL u. Mitarb. sowie TARDING und SCHAMBYE beschrieben. Da bei diesen Untersuchungen aber noch die Möglichkeit einer Glucoseaufnahme durch das Splanchnicusgebiet gegeben ist, interessieren besonders Untersuchungen, bei [illegible]

utilisation zu gewinnen war, daß die Glucoseabgabe der Leber der entscheidende

Faktor ist Direkt kommt das in den Versuchen von Tarding und Schambye sowie Schambye und Tarding zum Ausdruck in denen es beim Hund nach Injektion von D 860 zu einer momentanen und anhaltenden Plateaubildung in der Kurve der spezifischen Aktivität kam Das gleiche beobachteten Reichard u Mitarb

delt Es kann hier nicht die seit der Entdeckung des Insulins im Gange befindliche Kontroverse uber die Existenz eines hepatischen Insulineffektes in extenso besprochen werden *Einige Untersuchungen mussen jedoch Erwahnung finden* Wahrend Lundsgaard unter Insulin bei Katzen keine gesteigerte Aufnahme von ^{14}C Glucose durch die Leber fand vertritt de Duve die Ansicht daß die Leber des Kaninchens unter Insulin verstarkt Glucose aufnimmt In den letzten beiden Jahren hat sich die Diskussion jedoch weniger um die Frage einer *Glucoseaufnahme* der Leber unter Insulineinwirkung gedreht als um die Frage eines Einflusses des Insulins auf die *Glucoseabgabe* Hier stehen sich absolut divergierende Ansichten gegenuber die jeweils auf scheinbar eindeutigen Versuchsergebnissen basieren und daher dem Referenten eine Stellungnahme schwer machen Die Frage ist jedoch fur den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe von großer Bedeutung beide werden sich also nur zusammen beantworten lassen Nur wenn das Insulin einen Effekt auf die Glucoseproduktion der Leber hat kann ernstlich angenommen werden daß die Sulfonylharnstoffhypoglykamie durch eine einfache Wirkung des aus den B Zellen freigesetzten und auf dem Pfortaderweg in die Leber gelangten Insulins zustande kommt

Auf Grund von Isotopen Studien wird von der Arbeitsgruppe Weinhouse

u Mitarb) deuten sie als Artefakt Entsprechend kamen die ebenfalls mit Isotopen

de Bodo u Mitarb)

959a und b) sowie um

ambye) zu der Über

t zu drosseln vermag

enmethode z Z einer

nubersichtlichen Ver

Shoemaker 1959a

gen genannt werden

Aber auch hier waren

Schambye und

taler Insulingabe

sonders eindeutig

Bei der Beurteilung der soeben besprochenen Experimente und ihrer widersprüchsvollen Ergebnisse sollte man vielleicht im Auge behalten, daß ein positives

suchungen muß aber auch in Rechnung gesetzt werden, daß die portale Insulinapplikation weniger blutzuckerwirksam ist, weil Insulin in der Leber gebunden wird (GALANSINO u. Mitarb. 1958, MADISON und UNGER 1958a, TARDING und SCHAMBYE 1958). Es besteht sogar die Möglichkeit, daß das unter Sulfonylharnstoffeinwirkung freigesetzte endogene Insulin verändert ist und dadurch stärker als unter physiologischen Bedingungen in der Leber fixiert wird (CREUTZFELDT und SÖTTERLE).

Die Diskussion der Sulfonylharnstoffwirkung auf die Leber dürfte nach Lage der Dinge erst abgeschlossen werden können, wenn die Wirkung des Insulins auf die Leber abgeklärt ist. Bis dahin ist es jedoch Aufgabe der Forschung, weiterhin Indizienbeweise für oder gegen diese Ansicht zu sammeln.

7. *Einfluß auf die Glucoseabsorption aus dem Darm*

Obwohl durch zahlreiche Tierexperimente gezeigt wurde, daß die Sulfonylharnstoffe einen akut blutzuckersenkenden Effekt auch beim nüchternen Tier entfalten, mußte an die Möglichkeit gedacht werden, daß eine Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Darm im Wirkungsmechanismus eine zusätzliche Rolle spielt. Diese Möglichkeit erfuhr zunächst eine Stütze durch Untersuchungen von FRIEDRICH u. Mitarb., die BZ 55 3 Std. vor einer oralen Glucosebelastung i. v. injizierten und systematisch über 5 Std. die reduzierenden Substanzen im Darmtrakt (inkl. Magen) bestimmten. Es ergab sich eine deutlich verzögerte Glucoseabsorption bei den BZ 55-behandelten Tieren gegenüber nur mit Glucose belasteten Kontrollratten. Auch LEE u. Mitarb. fanden einen leicht verzögerten Blutzuckeranstieg nach oraler Glucosegabe bei BZ 55 vorbehandelten Hunden, während beim i. v. Glucosetest keine Unterschiede entstanden. KLIMAS und SEARLE (1958a) untersuchten die Wirkung von D 860 auf die Glucoseabsorption aus dem Dünndarm der Ratte (Instillation von Glucose allein oder ... D 860 in den ausgeschalteten, aber in situ belassenen Dünndarm) und fanden keinen Unterschied hinsichtlich der Glucoseabsorption. Wenn BIRÓ u. Mitarb. bei Verwendung der gleichen Untersuchungstechnik eine deutliche Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Dünndarm fanden, so erklärt sich dieser Unterschied mit den enormen Sulfonylharnstoffdosen. Die Autoren gaben nämlich etwa 1800 mg/kg BZ 55 in den Dünndarm oder parenteral. Die von FRIEDRICH u. Mitarb. gefundenen Unterschiede beruhen wahr

Faktor ist Direkt kommt das in den Versuchen von Tarding und Schambye sowie Schambye und Tarding zum Ausdruck, in denen es beim Hund nach Injektion von D 860 zu einer momentanen und anhaltenden Plateaubildung in der Kurve der spezifischen Aktivität kam Das gleiche beobachteten Reichard u Mitarb

Kontroverse über die Existenz eines hepatischen Insulineffektes in extenso bespro

hrend

n ^{14}C

er des

Kaninchens unter Insulin verstärkt Glucose aufnimmt In den letzten beiden Jahren hat sich die Diskussion jedoch weniger um die Frage einer *Glucoseaufnahme* der Leber unter Insulineinwirkung gedreht, als um die Frage eines Einflusses des Insulins auf die *Glucoseabgabe* Hier stehen sich absolut divergierende Ansichten gegenüber, die jeweils auf scheinbar eindeutigen Versuchsergebnissen basieren und daher dem Referenten eine Stellungnahme schwer machen Die Frage ist jedoch für den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe von großer Bedeutung, beide werden sich also nur zusammen beantworten lassen Nur wenn das Insulin einen Effekt auf die Glucoseproduktion der Leber hat kann ernstlich angenommen werden, daß die Sulfonylharnstoffhypoglykamie durch eine einfache Wirkung des aus den B Zellen freigesetzten und auf dem Pfortaderweg in die Leber gelangten Insulins zustande kommt

Auf Grund von Isotopen Studien wird von der Arbeitsgruppe Weinhouse

(auch bei portaler Infusion) keine Plateaubildung De Bodo u Mitarb fanden sie nur selten und so wenig ausgeprägt, daß sie ihr keine Bedeutung beizumessen vermögen Steele sowie Shoemaker u Mitarb (1959a, siehe auch Mahler u Mitarb) *deuten sie als Artefakt Entsprechend kamen die ebenfalls mit Isotopen* arbeitenden Arbeitsgruppen um de Bodo (Steele sowie de Bodo u Mitarb) um Ashmore (Mahler u Mitarb , Shoemaker u Mitarb , 1959a und b) sowie um Schambye (Schambye und Tarding Tarding und Schambye) zu der Über

Leber nicht zu drosseln vermag

die Isotopenmethode z Z einer

auf die unübersichtlichen Ver

Mitarb , Shoemaker 1959a

ntersuchungen genannt werden

die die Glucoseabgabe der Leber direkt gemessen haben Aber auch hier waren

So sahen Ashmore u Mitarb (1958) Schambye und

st nach portaler Insulingabe

Leber Besonders eindeutig

Versuche von Shoemaker

Dagegen fanden Madison

Hunden (womit der Fehler

der Glucoseaufnahme durch das Splanchnicusgebiet ebenfalls entfällt) eine Abnahme der Glucoseabgabe seitens der Leber nach Insulingabe

Bei der Beurteilung der soeben besprochenen Experimente und ihrer widersprüchsvollen Ergebnisse sollte man vielleicht im Auge behalten, daß ein positives Versuchsergebnis bei einem kompliziert gelegenen Problem mehr zählt als viele negative (STETTEN). Das gilt aber sowohl für die Frage der Insulinwirkung auf die Leber als auch für die Frage der Sulfonylharnstoffwirkung auf die Leber. Auch die Frage, ob eine langsame periphere oder intraportale Insulinapplikation im Gegensatz zu i. v. Insulingaben keine gesteigerte periphere Glucoseutilisation verursacht, ist ja bisher unterschiedlich beantwortet worden (s. S. 80). Bei diesen Untersuchungen muß aber auch in Rechnung gesetzt werden, daß die portale Insulinapplikation weniger blutzuckerwirksam ist, weil Insulin in der Leber gebunden wird (GALANSINO u. Mitarb. 1958, MADISON und UNGER 1958a, TARDING und SCHAMBYE, 1958). Es besteht sogar die Möglichkeit, daß das unter Sulfonylharnstoffeinwirkung freigesetzte endogene Insulin verändert ist und dadurch stärker als unter physiologischen Bedingungen in der Leber fixiert wird (CREUTZFELDT und SÖTTERLE).

Die Diskussion der Sulfonylharnstoffwirkung auf die Leber dürfte nach Lage der Dinge erst abgeschlossen werden können, wenn die Wirkung des Insulins auf die Leber abgeklärt ist. Bis dahin ist es jedoch Aufgabe der Forschung, weiterhin Indizienbeweise für oder gegen diese Ansicht zu sammeln.

7. *Einfluß auf die Glucoseabsorption aus dem Darm*

Obwohl durch zahlreiche Tierexperimente gezeigt wurde, daß die Sulfonylharnstoffe einen akut blutzuckersenkenden Effekt auch beim nüchternen Tier entfalten, mußte an die Möglichkeit gedacht werden, daß eine Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Darm im Wirkungsmechanismus eine zusätzliche Rolle spielt. Diese Möglichkeit erfuhr zunächst eine Stütze durch Untersuchungen von FRIEDRICH u. Mitarb., die BZ 55 3 Std. vor einer oralen Glucosebelastung i. v. injizierten und systematisch über 5 Std. die reduzierenden Substanzen im Darmtrakt (inkl. Magen) bestimmten. Es ergab sich eine deutlich verzögerte Glucoseabsorption bei den BZ 55 behandelten Tieren gegenüber nur mit Glucose belasteten Kontrollratten. Auch LEE u. Mitarb. fanden einen leicht verzögerten Blutzuckeranstieg nach oraler Glucosegabe bei BZ 55 vorbehandelten Hunden, während beim i. v. Glucosetest keine Unterschiede entstanden. KLIMAS und STAPLE (1958a) untersuchten die Wirkung von D 860 auf die Glucoseabsorption aus dem Dünndarm der Ratte (Instillation von Glucose allein oder + D 860 in den ausgeschalteten aber in situ belassenen Dünndarm) und fanden keinen Unterschied hinsichtlich der Glucoseabsorption. Wenn BIRO u. Mitarb. bei Verwendung der gleichen Untersuchungstechnik eine deutliche Hemmung der Glucoseabsorption aus dem Dünndarm fanden, so erklärt sich dieser Unterschied mit den enormen Sulfonylharnstoffdosen. Die Autoren gaben nämlich etwa 1800 mg/kg BZ 55 in den Dünndarm oder parenteral. Die von FRIEDRICH u. Mitarb. gefundenen Unterschiede beruhen wahrscheinlich auf einer verzögerten Magenentleerung, da SÖTTERLE bei Ratten, die 90 min nach D 860 Gabe reichlich Glucoselösung oral erhielten, nach 3 Std. im Vergleich zu Kontrollen noch überraschend große Flüssigkeitsmengen im Magen beobachtete. Im gleichen Sinne sprechen die neuen Untersuchungen von KRATZOVA und LARRY, die nach enteraler und parenteraler Gabe von BZ 55 keine Beeinflussung der Absorption von in den Dünndarm instillierter Glucose fanden, während bei Mitberücksichtigung des Magens deutliche Hemmungen auftraten. Mit Hilfe von Phenolrotgabe zeigten die Autoren, daß BZ 55 und D 860 in hoher Dosierung (500 mg/kg i. v.) die Magenentleerung erheblich verzögern. Bei niedrigeren Dosen fehlte dieser Effekt. Entsprechend hatten auch LEE u. Mitarb. bei Ratten keinen sicheren Effekt von BZ 55 auf die Entleerungszeit des Magens und

fekt der Sulfonylharn
wesentliche Rolle im

III. Klinische Beobachtungen mit BZ 55 und D 860

a) Plasmaspiegel, Abbau und Ausscheidung beim Menschen

1. BZ 55

BZ 55 wird sehr gut aus dem Darm resorbiert. Es kommt im Blut zu 85 bis 97% als nicht acetyliertes Sulfonamid vor (FRANKE und FUCHS; ACHELIS und HARDEBECK; RIDOLFO und KIRTLEY; KLAUS und STRIPECKE; WOLFF, STEWART und CROWLEY). 50—60% sind an Plasmaeiweißkörper (Albumin) gebunden (KLEINSORGE 1956a; QUATTRIN, JACONO und BRANCACCIO 1957). Der Verteilungsraum beträgt nach KLAUS und STRIPECKE 7—11 l, nach STOWERS u. Mitarb. (1958) 23,8 l. Nach einmaliger Gabe von 2—3 g BZ 55 wurde ein Plasmaspiegel von 10—15 mg % erreicht (RIDOLFO und KIRTLEY; STOWERS u. Mitarb.). Die Plasmahalbwertszeit wird sehr unterschiedlich angegeben, weil sie in weiten Grenzen schwankt (6—89 Std.). Die mittlere Halbwertzeit ergibt sich jedoch aus zahlreichen Untersuchungen mit etwa 40 Std. (KLAUS und STRIPECKE; BAIRD und DUNCAN 1957b; STOWERS u. Mitarb.; FUCHS u. Mitarb.). Bei Dauertherapie werden Plasmaspiegel zwischen 6 und 20 mg % gefunden (QUATTRIN u. Mitarb. 1956, 1957; WOLFF, STEWART und CROWLEY), bei Tagesdosen von 3,0 g über 20 mg % (FUCHS u. Mitarb.). Verdoppelung der Dosis führt aber nur zu Plasmaspiegelerhöhungen um 5—6 mg % (HANUSCH und JORKE). Die tubuläre Rückresorption beträgt 90—95% (KLEINSORGE 1956a; QUATTRIN u. Mitarb. 1957).

n etwa
DOLFO
Bei

1957).

BZ 55 läßt sich im Blut und Urin noch viele Tage nach Absetzen der Therapie

und BZ 55-Clearance besteht jedoch nicht; nur bei starker Verminderung des Glomerulusfiltrates nimmt auch die Clearance ab (KLAUS und STRIPECKE). Das Versagen der Sulfonylharnstofftherapie beim Insulinmangeldiabetes (s. unten) läßt sich nicht auf ungenügende Sulfonamidblutspiegel zurückführen, wie durch den Nachweis ausreichender BZ 55-Spiegel bei jugendlichen Diabetikern von zahlreichen Untersuchern gezeigt wurde.

MOELLER und HUMMER sowie MOELLER fanden, daß bei einem Glomerulusfiltrat über 130 cm³/min (gemessen mit der endogenen Kreatininclearance) niemals eine befriedigende Einstellung zu erreichen war. Dagegen war eine Einstellung möglich, wenn das Glomerulusfiltrat einen Wert von 110 cm³/min unterschritt. So kann ergab sich, daß die Diabetiker, die gut auf die Therapie ansprachen, eine niedrige BZ 55-Clearance (unter 2,0 cm³/min) aufwiesen. Bei schlecht ansprechenden

Diabetikern war die Ausscheidung von BZ 55 im Urin deutlich höher als bei einstellbaren Fällen. Im Gegensatz zu WOLFF, STEWART und CROWLEY fand MOELLER keine Beziehung zwischen Ansprechbarkeit und Acetylierungsgrad.

2. D 860

Auch D 860 wird sehr gut resorbiert. Nach PFEIFFER, SCHÖFFLING, STEIGERWALD, DITSCHUNEIT und HEUBEL (1957) gibt es jedoch erhebliche individuelle Unterschiede hinsichtlich der Resorptionsgeschwindigkeit, die sich auf die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls auswirken können. D 860 ist zu 40—50% an Serumalbumin gebunden (WITTENHAGEN, MOHNIKE und LANGENBECK). Im Serum wird fast ausschließlich unverändertes D 860 gefunden, außerdem können aber geringe Mengen der Carbonsäure nachgewiesen werden und ausnahmsweise auch die Hydroxymethylverbindung (STOWERS u. Mitarb. 1958, WITTENHAGEN u. Mitarb. 1959). Der Abbau beim Menschen zur Carbonsäure verläuft wie bei den meisten Species (vgl. S. 55). Der Verteilungsraum für D 860 beträgt 13 l (STOWERS u. Mitarb.) und ist damit deutlich kleiner als der von den gleichen Autoren gefundene Verteilungsraum für BZ 55. Nach einmaliger Gabe von 3—4 g D 860 werden innerhalb von 3—4 Std. Blutspiegelwerte von 20—30 mg% gefunden (PFEIFFER, SCHÖFFLING, STEIGERWALD, DITSCHUNEIT und HEUBEL 1957, MOHNIKE und WITTENHAGEN 1957, STOWERS u. Mitarb. 1958). Bei Leberkranken werden im Mittel niedrigere Plasmaspiegel als bei lebergesunden Menschen erreicht (SCHMIDT, ALTENBURG und SANDER). Die Plasmahalbwertszeit des D 860 ist wesentlich kürzer als beim BZ 55 und beträgt nur 4—8 Std. (BAIRD und DUNCAN 1957b, STOWERS u. Mitarb., SCHMIDT u. Mitarb. 1958a). Nach mehrmonatiger Dauertherapie fanden SCHMIDT, ALTENBURG und SANDER, daß die Eliminationsgeschwindigkeit für D 860 gegenüber dem Behandlungsbeginn um 20% zugenommen hatte, es war also eine gewisse Gewöhnung an das Medikament eingetreten. Entsprechend der kurzen Halbwertszeit fanden sich während der Dauertherapie auffällig niedrige D 860-Nüchternblutspiegel von durchschnittlich 7 mg% (BAIRD und DUNCAN, MOHNIKE und WITTENHAGEN). Da dieser Spiegel unterhalb des therapeutisch wirksamen liegt, empfiehlt sich bei mangelhafter Wirkung eine Behandlung mit zweitäglichen Dosen (BAIRD und DUNCAN 1957b). Die besten Behandlungserfolge hatten diese Autoren bei möglichst konstanten Blutspiegelwerten von 8—18 mg.

Im Harn wird etwa 80% des verabfolgten D 860 in oxydierter Form, also als Carbonsäure, wiedergefunden (WITTENHAGEN und MOHNIKE 1956, DOMENJÖZ 1956a, FAJANS u. Mitarb. 1956). Dieses Abbauprodukt kann mit Sulfosalicylsäure oder Pikrinsäure (Esbach-Methode) großflockige Niederschläge geben, was bei Diabetikern unter D 860-Therapie in seltenen Fällen eine Eiweißausscheidung vortäuscht. Es wurden daher Methoden angegeben, die es ermöglichen, Eiweiß im Urin auch in Gegenwart der Carbonsäure des D 860 nachzuweisen (DOMENJÖZ 1956b, WITTENHAGEN 1957).

Im Stuhl wird praktisch kein D 860 gefunden. WITTENHAGEN u. Mitarb. (1959) wiesen auch hier geringe Mengen der Carbonsäure nach. Da nach i. v. Gabe von D 860 im Duodenalinhalt der jeweils verfütterten Galle darstellt D 860-Konzentrationen in Höhe des Blutspiegels gefunden wurden, dürfte in der unverdünnten Galle ein noch höherer Gehalt vorhanden sein, so daß auch für D 860 ein enterohepatischer Kreislauf angenommen werden kann (SCHMIDT u. Mitarb. 1958b). Exakte Untersuchungen über die D 860-Clearance fehlen bisher. STOWERS u. Mitarb. verfolgten jedoch die Plasmahalbwertszeit bei verschiedenen Nierenerkrankungen und fanden eine Abnahme der Eliminierungsgeschwindigkeit bei Abnahme des Glomerulusfiltrates.

b) Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus

Seit den ersten klinischen Veröffentlichungen über die BZ 55 Therapie des Diabetes (Franke und Fuchs, Bertram, Bendtfeldt und Otto, 1955) und D 860 (Mohnike und Stötter 1956) sind unzählige Berichte in allen Teilen der Welt

nen teilweise recht unterschiedlich gestellt werden und auch die Vorstellungen die man in verschiedenen Ländern von einer idealen Einstellung der Zuckerkrankheit hat, recht unterschiedlich sind

In vielen Kliniken der USA wird unter dem Einfluß der Joslinschen Schule

Blutzuckerwerte nach einer Stunde unter 180, nach 2 Std unter 150, nach 3 Std

Das andere Extrem stellen die Ansichten in Großbritannien dar Dort wird die diätetische Kontrolle der übergewichtigen Diabetiker stark betont und eine

sich, daß der prozentuale Anteil der nur diätetisch eingestellten Patienten von

der Diabetes Ambulanz stehen durften Während nun aber vor Einführung der

Sulfonylharnstofftherapie 84,3% der Patienten mit Insulin behandelt wurden betrug der Anteil der insulinbehandelten Patienten 2 Jahre später nur noch 42,8% 43% der Diabetiker erhielten D 860

Diese Zahl von etwa 40% aller Diabetiker als Aspiranten für eine Sulfonylharnstofftherapie steht in guter Übereinstimmung mit den meisten kontinentaleuropäischen Ergebnissen. Höhere Erfolgsziffern, die teilweise bis auf 90% hinaufgehen, beruhen lediglich darauf, daß die Untersucher von vornherein eine Auswahl der Patienten getroffen hatten, wobei eine Aussage über die Einstellbarkeit der gesamten diabetischen Population natürlich nicht möglich ist (Heinsen und Hagen). Daß entgegen den Zahlenergebnissen von Schoepfling u. Mitarb. (1957a) das Hauptkontingent der heute mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker aus der Diätgruppe stammt, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Insulinproduktion in allen Ländern der Erde in den ersten Jahren nach Einführung der Sulfonylharnstofftherapie zunächst noch weiter anstieg und erst seit kurzem einen Stillstand der Zuwachsrate oder einen geringfügigen Rückgang erkennen läßt. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß die meisten auf Sulfonylharnstoffe eingestellten Diabetiker überflüssigerweise Tabletten einnehmen. Denn bei vielen mittelschweren Diabetikern ist früher aus persönlichen Gründen auf eine an sich indizierte Insulintherapie verzichtet worden, weil sie sich gegen die tägliche Insulininjektion sträubten. Andere Diabetiker waren mit strenger Diät zwar in der Klinik befriedigend eingestellt, hielten zu Hause jedoch diese Diät nur unvollkommen ein und sind jetzt mit mäßiger Diäteinstellung + Sulfonylharnstoffen auch zu Hause gut kompensiert. Diese Gruppe dürfte nach Ansicht zahlreicher britischer Autoren nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Man darf jedoch nicht übersehen, daß die Einhaltung einer strengen Diät für viele Menschen eine zu schwere Anforderung an die Selbstdisziplin darstellt. Immerhin muß zu denken geben, daß bei Durchführung des sog. doppelten Blindversuches eine erstaunlich hohe Zahl von Patienten auf Placebogaben ansprach (Hurwitz und McCuistion). Diese Beobachtung mahnt zum Anlegen strenger Maßstäbe bei der Indikationsstellung zur Sulfonylharnstofftherapie bei leichten Fällen von Zuckerkrankheit.

Die folgenden Daten entstammen den großen Zusammenstellungen aus aller Welt. Wegen der einheitlichen Ergebnisse können wir im allgemeinen auf eine gesonderte Zitierung der einzelnen Autoren verzichten. Ein Teil der Arbeiten handelt vom BZ 55, ein Teil vom D 860, einige von beiden Substanzen, wie sich aus den Titeln der Arbeiten ergibt. Die grundsätzlichen Ergebnisse waren gleich, so daß eine Aufgliederung hier überflüssig ist. Als Hauptunterschiede der beiden Präparate sind die häufigeren Nebenwirkungen beim BZ 55, die wahrscheinlich auf seinem Sulfonamidcharakter beruhen, sowie geringe Differenzen hinsichtlich der Wirksamkeit zu nennen. Da BZ 55 wegen seiner längeren Plasmahalbwertzeit höhere Dauerblutspiegel aufrecht erhält als D 860 (s. S. 96 f.), ist es bei Dauergabe etwas wirksamer als D 860 (Bertram 1958, Hofstetter und Ramey, Illig 1958, Mark 1958). Diese stärkere Wirksamkeit kommt im allgemeinen jedoch nur in einer kleinen Grenzgruppe von Diabetikern zum Tragen, bei denen eine Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen wegen nur mäßiger Stoffwechselkompensation überhaupt problematisch ist (s. unter Sekundärversager, S. 107 f.). In der Regel kann man mit gleicher Dosis von einem Präparat zum anderen überwechseln, ohne daß Stoffwechselverschlechterungen auftreten (Mohnike und Stötter, Heinsen und Hagen, Weitzel 1956, Melzer und Sachsse).

Über die Behandlungsergebnisse mit BZ 55 und D 860 bei einem größeren Patientengut berichteten folgende Autoren (die Zusammenstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, die Reihenfolge der Nennung folgt dem Erschei-

b) Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus

Seit den ersten klinischen Veröffentlichungen über die BZ 55 Therapie des Diabetes (FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDTFELDT und OTTO, 1955) und D 860 (MOHNIKE und STOTTER, 1956) sind unzählige Berichte in allen Teilen der Welt

In vielen Kliniken der USA wird unter dem Einfluß der Joslinschen Schule von einer guten Diabeteskontrolle nur gesprochen, wenn die Nüchternblutzucker werte unter 110 mg % liegen, 1 Std nach den Mahlzeiten unter 150 mg %, nach 2 St

aussc

vor,

Blutzuckerwerte nach einer Stunde unter 180, nach 2 Std unter 150, nach 3 Std

rt

ur

d

it,

a-

n

n

Das andere Extrem stellen die Ansichten in Großbritannien dar. Dort wird

betont und eine

fertigt

ellage

igoros

ischer

-40%

toffen

sich, daß der prozentuale Anteil der nur diätetisch eingestellten Patienten 15,7 auf 12,9% aller überwachten Patienten nur gering abgenommen hat Diese absolut sehr niedrig erscheinenden Zahlen können allerdings nicht als repräsentativ für den Anteil der rein diätetisch behandelten Patienten der gesamten Diabetes population betrachtet werden, weil die leichtesten Fälle gar nicht in Kontrolle der Diabetes Ambulanz stehen durften Während nun aber vor Einführung der

Sulfonylharnstofftherapie 84,3% der Patienten mit Insulin behandelt wurden

geben, beruhen lediglich darauf, daß die Untersucher von vornherein eine Auswahl der Patienten getroffen hatten, wobei eine Aussage über die Einstellbarkeit der gesamten diabetischen Population natürlich nicht möglich ist (HENSEN und HAGEN). Daß entgegen den Zahlenergebnissen von SCHOFFLING u. Mitarb. (1957a) das Hauptkontingent der heute mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetiker aus der Diätgruppe stammt, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Insulinproduktion in allen Ländern der Erde in den ersten Jahren nach Einführung der Sulfonylharnstofftherapie zunächst noch weiter anstieg und erst seit kurzem einen Stillstand der Zuwachsrate oder einen geringfügigen Rückgang erkennen läßt. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß die meisten auf Sulfonylharnstoffe eingestellten Diabetiker überflüssigerweise Tabletten einnehmen. Denn bei vielen mittelschweren Diabetikern ist früher aus persönlichen Gründen auf eine an sich indizierte Insulintherapie verzichtet worden, weil sie sich gegen die tägliche Insulininjektion sträubten. Andere Diabetiker waren mit strenger Diät zwar in der Klinik befriedigend eingestellt, hielten zu Hause jedoch diese Diät nur unvollkommen ein und sind jetzt mit mäßiger Diäteinstellung + Sulfonylharnstoffen auch zu Hause gut kompensiert. Diese Gruppe dürfte nach Ansicht zahlreicher britischer Autoren nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Man darf jedoch nicht übersehen, daß die Einhaltung einer strengen Diät für viele Menschen eine zu schwere Anforderung an die Selbstdisziplin darstellt. Immerhin muß zu denken geben, daß bei Durchführung des sog. doppelten Blindversuches eine erstaunlich hohe Zahl von Patienten auf Placebogaben ansprach (HURWITZ und MCCUISTION). Diese Beobachtung mahnt zum Anlegen strenger Maßstäbe bei der Indikationsstellung zur Sulfonylharnstofftherapie bei leichten Fällen von Zuckerkrankheit.

einer kleinen Grenzgruppe von Diabetikern zum Tragen, bei denen eine Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen wegen nur mäßiger Stoffwechselkompensation überhaupt problematisch ist (s. unter Sekundärversager S. 107f.). In der Regel kann man mit gleicher Dosis von einem Präparat zum anderen überwechseln.

nungsdatum der Arbeiten) BERTRAM, BENDTFELDT und OTTO 1955, 1956, 1957 JACOBI und KAMMRATH, SCHNEEWEISS u Mitarb, RAMEL und HOFSTETTER, BOULIN 1956, MOHNIKE und STOTTER 1956, CONSTAM u Mitarb 1956, MOREAU u Mitarb, HEINSEN und HAGEN, ROBBERS und SPECK, MELLINGHOFF 1956 DUNCAN u Mitarb 1956, WOLFF u Mitarb, HUNT u Mitarb, MCKENZIE u Mitarb, WALKER u Mitarb, COX u Mitarb 1956a, CAMERINI DAVALOS u Mitarb 1956 1957, MCGAVACK u Mitarb 1956, FULMER u Mitarb 1956, 1957, DOLGER 1956 1957, WEHLING 1956, MELZER und SACHSSE, FUCHS u Mitarb 1957, HALLER 1957, STEIGERWALDT 1957, BOLLER und KOCK, MCKENDRY u Mitarb 1957 MOHNIKE, ULRICH und JUTZI, SCHÖFFLING, STEIGERWALD u Mitarb 1957a *SEIDLER u Mitarb* (STOTTER), SUGAR 1957, GOLD 1957, CONSTAM 1957, ILLIG 1958, SCHRICKER 1958, BERTRAM 1958, HOFSTETTER und RAMEL, MEHNERT und CAMERINI DAVALOS, v UEXKÜLL 1958, STOTTER 1958, O'DONOVAN.

1 Untersuchungen zur Einstellbarkeit des Diabetikers auf die orale Therapie

α) Statistische Ergebnisse. Schon bei den ersten klinischen Prüfungen ergab sich, daß nur bestimmte Diabetiker auf eine Sulfonylharnstofftherapie ansprachen (BERTRAM u Mitarb 1955, 1956, JACOBI und KAMRATH, MOHNIKE und STOTTER 1956) *Es wurden seitdem Korrelationen zwischen Einstellbarkeit auf die Sulfonyl*harnstofftherapie einerseits und Konstitutionstyp (meist vereinfacht als Körpergewicht erfaßt), Alter Manifestationsalter des Diabetes, Dauer des Diabetes *Dauer der vorangegangenen Insulinbehandlung,* notwendige Insulindosis *sowie* diabetische Komplikationen andererseits aufgestellt Die Erfahrungen sind

len erst

(1959)

istische

Analyse der Bedingungen, die die Einstellbarkeit bestimmen, gaben MOHNIKE ULRICH und JUTZI (1957a und b) anhand von 1000 stationär mit D 860 behandelten Diabetikern, von denen sich 600 erfolgreich einstellen ließen Die Ergebnisse dieser Autoren, die mit denen zahlreicher anderer übereinstimmen, wurden den folgenden Angaben zugrunde gelegt

Körpergewicht Zunächst fand sich, daß übergewichtige Diabetiker etwas besser *als normal oder untergewichtige* Diabetiker auf die Sulfonylharnstoffe ansprechen Dieser Unterschied ist bei Patienten mit einem Insulinbedarf unter 10 E noch

relativem Insulinmangel (s Einleitung), so daß sich aus dieser Beobachtung

bestehen bei einem Insulinbedarf bis 20 E Bei einem Insulinbedarf zwischen 20 und 30 E sinkt die Erfolgsquote auf etwa 50% Über 40 E beträgt sie nur noch 20% Diese Angaben von MOHNIKE, ULRICH und JUTZI stimmen im Prinzip mit denen der meisten anderen Autoren überein Differenzen bestehen lediglich hinsichtlich der kritischen Insulindosis, bei der die Erfolgsaussichten einer Sulfonylharnstoffbehandlung gering werden Während HOPKER diese Grenze bei 20 E

findet, geben besonders nordamerikanische Autoren diesen kritischen Wert mit

langsamer Reduktion des Insulins konnten teilweise recht große Insulinmengen abgebaut werden, bevor eine Glucosurie oder stärkere Hyperglykämie auftrat.

Dauer des Diabetes und der Insulintherapie. Die Dauer des Diabetes und der vorherigen Insulinbehandlung wirkt sich nur schwach auf die Einstellbarkeit aus. Immerhin besteht eine gewisse negative Korrelation, die allerdings im wesentlichen darauf zurückzuführen ist, daß bei länger bestehendem Diabetes mit und ohne Insulintherapie auch die Schwere des Diabetes bzw. der Insulinbedarf etwas zunehmen. Nach BERTRAM u. Mitarb. (1957) wirkt sich die Dauer der vorherigen Insulintherapie vor allem bei einem Insulinbedarf über 20 E aus.

Manifestationsalter. Zwischen dem Alter, in dem die Zuckerkrankheit manifest wurde, und der Einstellbarkeit besteht eine stark positive Korrelation. Die Erfolgsaussichten werden erst gut bei einem Manifestationsalter über 40—45 Jahre. Das *Lebensalter* sollte als alleiniges Kriterium nicht berücksichtigt werden, da es ja die Summe aus Manifestationsalter und Diabetesdauer ist, die Einstellbarkeit also durch diese beiden bereits besprochenen Kriterien bestimmt wird.

Geschlecht. Die genannten Kriterien treffen in gleicher Weise für beide Geschlechter zu; ein selbständiger, die Einstellbarkeit beeinflussender Geschlechtsfaktor läßt sich also im allgemeinen nicht nachweisen.

Heredität. BOLLER und KOCK untersuchten bei ihren Diabetikern außer den genannten Kriterien den Einfluß einer erblichen Diabetesbelastung auf die

durchweg mütterlicherseits belastet.

Als wichtigste Faktoren bestimmen also der Diabetestyp (grob durch das

erkrankt ist und je weniger Insulin er zur Stoffwechselkompensation benötigt. Der Einfluß dieser 3 Faktoren kommt gut zum Ausdruck in den Abb. 1a und b aus der Arbeit von MOHNIKE, ULRICH und JUTZI (1957a) (s. S. 102).

Die Korrelation zwischen Einstellbarkeit und *Diabeteskomplikationen* wurden von MOHNIKE und STOTTER (1956) sowie MOHNIKE, ULRICH und JUTZI (1957b) untersucht. In die Ergebnisse gehen jedoch mehrere der oben bereits analysierten Kriterien ein, so daß die Einstellbarkeit im wesentlichen durch diese bestimmt

... von den Hypertonikern ließen sich 77 % einstellen, was durch die Koinzidenz von Übergewichtigkeit und Hypertonus erklärt wird. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Hypertonus und Retinopathie fanden sich 64 % Erfolge. Diabetiker

Hypertonus) ließen sich nur
bereits besprochene Faktoren
klärt wird. So zeigt gerade die
ichtigung der oben erwähnten

Kriterien gewisse Prognosen hinsichtlich der Einstellbarkeit stellen lassen Für den Einzelfall ist diese Prognose aber immer von zweifelhaftem Wert weil keines der Kriterien allein auch nur annähernd eine 100%ige Sicherheit garantiert und auch bei Berücksichtigung der wichtigsten Kriterien noch unbekannte Größen im Spiele sind die sich nicht berechnen lassen

Für die *Praxis der Diabetesbehandlung* ergibt sich hieraus jedoch nicht daß man grundsätzlich bei jedem noch *nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelten* Diabetiker einen Behandlungsversuch unternehmen sollte Vielmehr kann man von vornherein jugendliche Diabetiker (Manifestationsalter unter 40 Jahren) mit einem Insulinbedarf über 20 E oder (im Falle eines neu aufgetretenen Diabetes)

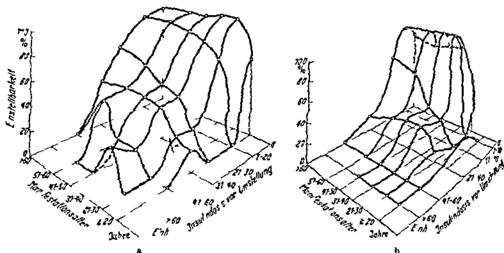


Abb 1a und b Einstellbarkeit von Diabetikern auf eine Therapie mit D 860 (in %) in Beziehung zum Manifestationsalter der Zuckerkrankheit (in Jahren) und zum Insulinbedarf (in Einheiten) jeweils für Übergewichtige (a) und Normal- und Untergewichtige (b) Nach Mohnike, Ulrich und Jutzi (1957a)

mit Glucosurien über 50 g/Tag unter Standardkost und deutlicher Acetonurie von der Sulfonylharnstoffbehandlung ausschließen Bei einer bereits bestehenden Acidose versteht sich das von selbst Aber auch Diabetiker bei denen sich die Erkrankung jenseits des 40 Lebensjahres manifestiert hat kommen nicht für die Behandlung in Frage wenn sie erstens früher ein Coma diabeticum durchgemacht haben zweitens unter Standardkost wesentlich mehr als 50 g/Tag Glucose aus-

nicht auf eine Sulfonylharnstofftherap[illegible]

die meisten Diabetiker die bis zum 40 Lebensjahr erkranken und 20–30% derjenigen die später zuckerkrank werden

Als Ausnahmen von den soeben aufgestellten allgemeinen Regeln womit [illegible] werden sollen sei

[illegible]

Beobachtungszeit von 8 Monaten kompensieren Über einen ähnlichen Fall [illegible]

allein einzustellen waren oder in Kombination mit kleinen Insulindosen deutlich auf die Sulfonylharnstofftherapie reagierten (OTTO 1956 MOHNIKE und STÖTTER 1956 CONSTAM u Mitarb HEINSEN und HAGEN 1956 BEASER 1956 WEHLING 1956 CAMERINI DAVALOS u Mitarb 1957 LESTRADET u Mitarb 1957, BERTRAM 1958b) Wegen der Seltenheit dieser positiven Beobachtungen sind Umstellungsversuche bei jugendlichen Diabetikern heute jedoch nicht mehr gerechtfertigt Ein Versuch ist höchstens bei sehr niedrigem Insulinbedarf angezeigt — Ganz vereinzelt wurden erfolgreiche Einstellungen bei Diabetikern mit Acidose vorgenommen (BROGLIE u Mitarb HALLER) evtl nach einleitender Insulingabe Nach allgemeinen Erfahrungen ist jedoch davon abzuraten

β) Testverfahren zur Beurteilung der Einstellbarkeit Da die soeben besprochenen Kriterien nicht genügen um die Einstellbarkeit eines Patienten mit Sulfonylharnstoffen vorauszusehen und ein klinischer oder ambulanter Einstellungsversuch oft zeitraubend ist wurden schon sehr bald Versuche unternommen den Blutzuckerabfall nach einmaliger Sulfonylharnstoffgabe mit dem späteren Behandlungserfolg zu korrelieren Hierbei bediente man sich sowohl der einmaligen oralen Gabe von 3 0 g oder i v Injektion von 1 0 g D 860 oder BZ 55 (MIRSKY DIENGOTT und DOLGER 1956a und b HUNT u Mitarb CAMERINI DAVALOS u Mitarb 1956, BRAVERMAN u Mitarb HEINEMANN u Mitarb DUNCAN u Mitarb 1956, PFEIFFER SCHÖFFLING STEIGERWALD DITSCHUNEIT und HEUBEL 1957, SACHSSE sowie MEHNERT und MARBLE HALLER und STRAUZENBERG 1958 MEYER LEDDIN) Untersucht wurde der Blutzuckerabfall bei nüchternen Diabetikern 4 Std nach Tablettenga
Beziehung zum späteren Be

andelt sich um diejenigen
Patienten die einen nur mangelhaften Blutzuckerabfall (unter 30% vom Aus
Nüchtern
m durch

Sulfonyl
Mitarb
um mehr als 30% abfallen nach HALLER und STRAUZENBERG sowie MEYER LEDDIN sogar mehr als 40—50% Aber selbst bei derart starken Blutzuckersen

sind jedoch 60% zu fordern mit anderen Worten muß der Blutzucker also praktisch auf Normalwerte abfallen) Auch MEHNERT und MARBLE sehen den Wert des Testes mehr in der Möglichkeit von vornherein eine bestimmte Gruppe von Diabetikern von einer Sulfonylharnstoffbehandlung auszuschließen Neben der Zeitersparnis die dieses Verfahren mit sich bringt habe es auch den Vorteil dem einsichtigen Patienten einen objektiven Beleg dafür zu geben warum er für die

Sulfonylharnstoffbehandlung nicht in Frage kommt, was besonders bei amerikanischen Patienten wichtig sei. Auch Wildhack fordert neuerdings eine Normalisierung des Blutzuckers zum 4 Std Termin, wenn eine günstige Prognose hinsichtlich des Ausgangs der oralen Therapie gestellt werden soll. Er betont jedoch, daß etwa 50% der Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllen, später auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprechen.

γ) Behandlungserfolge bei Sonderfällen von Zuckerkrankheit und Wirkung bei seltenen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. Von besonderem Interesse ist die Reaktion bestimmter Sonderformen der Zuckerkrankheit und anderer seltener Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auf Gaben von Sulfonylharnstoffen. Wegen der Seltenheit dieser Zustände handelt es sich dabei nicht um Probleme von praktischer Bedeutung. Die entsprechenden Beobachtungen eröffnen jedoch interessante Ausblicke auf den Wirkungsmechanismus der Substanzen.

Diabetes nach Pankreatektomie. Patienten mit leichtem Diabetes nach *partieller* Pankreatektomie sprechen gut auf Sulfonylharnstoffe an (Mohnike und Stötter 1956, Miller und Craig 1956). Bei stärkerem Diabetes infolge partieller Zerstörung des Pankreas durch chronische Pankreatitis, infolge einer partiellen Pankreatektomie oder infolge eines Pankreascarcinoms war kein blutzuckersenkender Effekt des D 860 mehr nachzuweisen (Moorhouse und Kark, Steigerwald, Pfeiffer, Schöffling und Ditschuneit, Jackson u Mitarb.). Desgleichen

Creutzfeldt, Kümmerle und Kern, McCullagh und Goebert). Bei mehreren Patienten wurde der Versuch unternommen, durch Dauergaben von Sulfonyl

S. 67) ließ sich ein derartiger Effekt beim Menschen jedoch nicht nachweisen

Steigerwald, Pfeiffer, Schöffling und Ditschuneit

und Ramel). Geht man von der allgemeinen Ansicht aus, daß der Bronzediabetes ein echter Pankreasdiabetes *infolge Schädigung* der B-Zellen durch Hämosiderinablagerung ist, so reiht sich dieses einheitliche Ergebnis verschiedener Untersucher unter die übrigen Beobachtungen ein, nach denen die Sulfonylharnstoffe beim Insulinmangeldiabetes unwirksam sind. Es ist jedoch durchaus denkbar, daß bei leichteren Formen des Bronzediabetes ein gewisser Effekt zu erzielen ist, der den positiven Ergebnissen beim leichten Alloxandiabetes zu vergleichen wäre (vgl. S. 68).

Steroiddiabetes In einer Reihe von Fällen in denen es im Verlaufe einer

Lediglich MOORHOUSE und KARK beschrieben in einem Fall eine leichte Blut-

der erhöhte Insulinbedarf infolge unterwertigem B Zellsystem nicht kompensiert

Cushing Syndrom mit Diabetes Verschiedene Autoren versuchten Patienten mit Morbus Cushing und Diabetes mit Sulfonylharnstoffen einzustellen Die Ergebnisse sind widersprechend Über eine gute Ansprechbarkeit des Cushing Diabetes berichteten MOHNIKE und STOTTER MÜLLER und CRAIG BREDNOW und JORKE, MOHNIKE ULRICH und JUTZI 1957 b Andere Autoren fanden die Sulfonylharnstoffe beim Cushing Diabetes unwirksam (BARTELHEIMER und MARING, FAJANS u Mitarb 1956) Wahrscheinlich hangt es vom Ausmaß der funktionellen Reserven des B Zellsystems ab ob die Sulfonylharnstoffe noch wirksam

vgl S 69f

Akromegaliediabetes Auch bei Patienten mit Diabetes bei Akromegalie infolge intrasellarer Tumoren ergaben sich unterschiedliche Behandlungserfolge In einer Reihe von Fallen gelang die Einstellung mit Sulfonylharnstoffen (MOHNIKE und STOTTER MOORHOUSE und KARK BREDNOW und JORKE FIELD und FEDERMAN LACHNIT und TRETENHAHN BERGENSTAL u Mitarb 1957) Andere Autoren sahen keinen Effekt der Sulfonylharnstoffe bei Akromegaliediabetes (MOHNIKE und STOTTER, BARTELHEIMER und MARING FAJANS u Mitarb 1956 FIELD und FEDERMAN, ein eigener unveroffentlichter Fall) Wiederum laßt sich das unter

andere Diabetiker bei sonst gleichen Kriterien auf die Sulfonylharnstofftherapie an VON UEXKÜLL (1958) hatte jedoch keine schlechteren Behandlungserfolge bei Diabetikern mit und ohne Hyperthyreose

Abnorm hoher Insulinbedarf (Insulinresistenz) In einer Reihe von Fallen mit einem abnorm hohen Insulinbedarf (uber 200 E/Tag) bei denen sich keine Antikorper gegen Insulin nachweisen ließen wurden Sulfonylharnstoffe eingesetzt MILLER und CRAIG (1956) erzielten eine mäßige Wirkung von D 860 bei einem

Fall von „lipo atrophic diabetes" mit 500 E Insulintagesbedarf (Creutzfeldt und Schlagintweit) konnten durch die kombinierte Behandlung mit Insulin und D 860 bei einem Lebercirrhotiker mit einer nicht antikörperbedingten hepatogenen Insulinresistenz den Insulinbedarf von 600 auf 60 E pro Tag senken. Auch in 2 weiteren Fällen mit Lebercirrhose und Diabetes und einem abnorm hohen Insulinbedarf ohne nachweisbare Antikörper gelang durch Gaben von D 860 eine Reduktion der Insulindosis (Schöffling 1957, Bilhan). In einem vierten Fall mit Insulinresistenz (320 E) im Anschluß an einen Ikterus führte die Gabe von BZ 55 nur zu einer vorübergehenden Senkung des Insulinbedarfs auf 30 E (Uhry u. Mitarb.).

Etwas anders gelegen ist der Fall von Friedländer (Friedländer sowie Friedländer und Bryant), weil hier bioptisch keine Leberschädigung gefunden ... erhöhte Plasma ... 0 gelang eine ... eiten pro Tag ...

durch kombinierte Gaben von Sulfonylharnstoffen und Insulin eine trotz relativ hoher Insulindosen (70–120 E) fortbestehende schlechte Stoffwechsellage zu bessern bzw. das Insulin ganz zu ersetzen (Klotz u. Mitarb., Angeli 1957, Silver und Nagel, Constam 1957). Viele derartige Fälle sind wahrscheinlich gar nicht publiziert worden.

Die Beobachtungen zeigen, daß in Fällen von echter Insulinresistenz oder abnorm hohem Insulinbedarf, die häufig große therapeutische Schwierigkeiten bereiten, ein Versuch mit Sulfonylharnstoffen angezeigt ist. Dabei tritt die Wir...

... der ... ren

schwelle für Glucose.

Diabetes mit Inselzelladenom. Die Kombination eines Diabetes mit einem ...

... von D 860 ... zelladenom ... atz zu dem ... Injektion ... m Anstieg ... mor unter ... des Tumors ... Da die Be... möglich sein

Lebercirrhose (KAUP vgl S 126) Da beide Krankheiten mit Spontanhypoglykämien einhergehen können müssen sie zunächst ausgeschlossen werden Auf jeden Fall bietet sich hier eine interessante diagnostische Möglichkeit deren Brauchbarkeit weiter geprüft werden sollte

v GIERKEsche *Glykogenspeicherkrankheit* In einem Fall von Glykogenspeicherkrankheit der nach Glucagon nicht mit einer Blutzuckersteigerung reagierte fand BULGARELLI eine gute Blutzuckersenkung nach BZ 55 Diese Beobachtung ist theoretisch interessant weil sie zeigt daß eine Blutzuckersenkung nach Sulfonylharnstoffgaben auch zustande kommt wenn die Leberglykogenolyse bereits stark gehemmt ist wie sich nicht nur aus der pathologischen Glykogenspeicherung sondern im speziellen Falle auch aus dem negativen Ausfall des Glucagontestes ergibt

2 Dauererfolge Indikation und Kontraindikation Praxis der Behandlung

α) Das Problem des sog Sekundärversagens der oralen Diabetestherapie Im allgemeinen bleibt der Stoffwechsel bei gut auf die Sulfonylharnstoffe reagierenden Patienten auch bei monate- und jahrelanger Therapie kompensiert Als erste wiesen jedoch HEINSEN und HAGEN (1956) auf die Möglichkeit hin daß die Sulfonylharnstoffe in einer Reihe von Fällen bei längerer Verabfolgung ihre Wirkung

weisen sich die Fälle jedoch endgültig als refraktär Dieses Phänomen des Nach

folgende Autoren hierzu Stellung genommen

WALD TRESFRUND OTTO 1957 EDLEN u Mitarb 1957 HEINSEN 1958 WELLER 1958 OTTO BENDTFELDT und OTTO DOTEVALL 1958 STRAUZENBERG HALLER und MEYER MEHNERT CAMERINI DAVALOS und MARBLE MOSS u Mitarb 1959)

Die zunächst alarmierende Beobachtung hat durch diese gründlichen Analysen

durch dauernde Stimulierung erschöpft werden und somit aus dem Überfunktionsdiabetes mit nur relativem Insulindefizit ein echter Insulinmangeldiabetes mit absolutem Insulindefizit wird Die Häufigkeit dieses Ereignisses wurde unterschiedlich angegeben (bis zu 14%)

Inzwischen ist jedoch geklärt worden daß hier ganz verschiedene Dinge zusammengebracht wurden Zunächst einmal können die bereits in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn entgleisenden Fälle (von manchen Autoren als Sekundärversager im engeren Sinn bezeichnet im Gegensatz zu den gar nicht einstellbaren Primärversagern) ganz unberücksichtigt bleiben da dieses Ereignis selten

ist Wichtiger ist das erst nach frühestens 6–8 Wochen auftretende sogenannte Spätversagen der Therapie Nur diese Gruppe ist interessant und soll nach dem allgemeinen Sprachgebrauch als Sekundärversagergruppe bezeichnet werden In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kommt es zwischen dem 4 und 6 Behandlungsmonat zum Sekundärversagen (Pfeiffer u Mitarb 1957) Strauzenberg u Mitarb (1958) fanden eine Abhängigkeit im zeitlichen Auftreten des Sekundärversagens von der Güte der vorherigen Einstellung d h bei schlecht eingestellten Diabetikern dekompensierte der Stoffwechsel nach 3–4 Monaten und bei gut eingestellten erst nach 16 Monaten

Als häufigste Ursache des Sekundärversagens wurden exogene Faktoren gefun

entgleist Es zeigt sich hier lediglich, daß eine erfolgreiche Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen eben nur durchführbar ist, wenn die Regeln der Diabetesdiät genauso wie sonst strikte eingehalten werden An zweiter Stelle kommen *Infekte Traumen und Operationen* in Frage, die bekanntlich auch den Insulin

Anfang einer dauernden Resistenz gegen Sulfonylharnstoffe ist Bemerkenswert ist jedoch daß der Insulinbedarf dann anschließend nicht höher liegt als vor der Sulfonylharnstofftherapie

dauernd auf einer Sulfonylharnstofftherapie hatte

feldt und Otto fanden unter ihren 25 Sekundärversagern keinen einzigen Fall der früher einmal optimal auf die *Sulfonylharnstoffe ansprach*, während 60% von vornherein eine nur „knapp ausreichende" Stoffwechsellage gezeigt hatten Strauzenberg u Mitarb hatten unter 1000 Diabetikern 4 2% Sekundärversager *Bei Aufschlüsselung nach der Güte* der Stoffwechselführung ergab sich ein sekun

6% der

stellten

rien an

die Durchführung einer Dauertherapie mit Sulfonylharnstoffen werden müssen um die Zahl der Sekundärversager niedrigzuhalten Wird diese Forderung

jedem Falle ein Übergang zur

Von großem theoretischem *Interesse* ist ob der Insulinbedarf nach einem Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie größer als vor dem Beginn der

Tablettentherapie ist Einzelbeobachtungen mit Anstieg des Insulinbedarfs wurden mitgeteilt Die Analyse größerer Patientengruppen ergab jedoch, daß es sich hierbei um Ausnahmen handelt PFEIFFER u Mitarb (1957) fanden bei ihren 41 früher schon mit Insulin behandelten Sekundärversagern nur einen durchschnittlichen Mehrbedarf von 0 7 E Insulin STRAUZENBERG u Mitarb unter ihren 19 vorher mit Insulin behandelten Diabetikern einen durchschnittlichen Insulinmehrbedarf von 1,7 E Dabei gab es auch Fälle die weniger Insulin als vorher benötigten Nur ausnahmsweise hatte der Insulinbedarf deutlich zugenommen In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung daß bei dauernd insulinspritzenden Diabetikern im Laufe der Zeit eine wesentlich stärkere Zunahme des Insulinbedarfs eintritt PFEIFFER, SCHÖFFLING STEIGERWALD TRESER und OTTO (1957) fanden einen durchschnittlichen Mehrbedarf an Insulin von 8 3 E, SCHNEEWEISS einen solchen von 8 6 E bei Berücksichtigung größerer Patientengruppen Gerade die Tatsache, daß der Insulinbedarf bei Sekundärversagern im Durchschnitt [illegible] B Z [illegible] [illegible] [illegible] muß notwendig das Insulindefizit größer werden und damit der Insulinbedarf [illegible] ßt sich eine [illegible] womit die [illegible] er Übereinstimmung stehen Denn das Tierexperiment hat ergeben daß weder nach Teilpankreatektomie (CREUTZFELDT und GEC[illegible]) noch nach Alloxangaben (LAZAROW und TREIBERGS) also nach Reduktion der B Zellmasse die latente diabetische Stoffwechsellage durch Sulfonylharnstoffe [illegible] ihen in einen manifesten Diabetes übergeführt werden kann

Warum es in den anderen Fällen bei denen der Insulinbedarf nicht höher geworden ist — und diese Gruppe ist die weitaus größere zum Sekundärversagen kommt, läßt sich bisher nicht mit Sicherheit sagen

β) Indikation und Kontraindikation Die *Indikationen* zur Sulfonylharnstoffbehandlung ergeben sich aus den oben besprochenen Kriterien der Einstellbarkeit In erster Linie kommen also Diabetiker in Frage die nach dem 40 Lebensjahr erkrankt sind, mit Diät allein eine unbefriedigende Stoffwechsellage zeigen d h noch Glucose ausscheiden und postprandial Blutzuckerwerte über 180 mg % haben wobei der Insulinbedarf in der Regel nicht über 30 E liegen soll Es handelt sich in erster Linie um ältere Patienten mit einem leichten Diabetes Dabei ist [illegible]

[illegible] lichen Insulininjektion haben auch einmal eine nicht ganz optimale Einstellung mit Sulfonylharnstoffen in Kauf nehmen weil eine unregelmäßige und falsch dosierte Insulintherapie hier größere Gefahren (vor allem Hypoglykämien) mit sich bringt als eine Sulfonylharnstofftherapie

Nicht indiziert sind die Sulfonylharnstoffe bei jugendlichen Diabetikern und älteren Patienten mit einer Acidoseneigung also beim Insulinmangeldiabetes ferner bei akuten Komplikationen des Diabetes durch Infektionen und Operationen Allerdings gilt das in erster Linie für Diabetesfälle bei denen die Zuckerkrankheit erstmalig bei Gelegenheit eines Infektes oder einer notwendig gewordenen Operation entdeckt wurde Hier wird man also um kein Risiko

einzugehen, zunächst eine Insulineinstellung vornehmen und die Komplikationen abklingen lassen

Dagegen ist es keineswegs notwendig, bei jedem auf Sulfonylharnstoffe eingestellten Diabetiker der einen Infekt durchmacht oder operiert werden muß

Infekte

Aber auch bei *chirurgischen Komplikationen* des Diabetes (diabetische Gangran, Furunkel und Absc
wurden von PROSCHER an
einer Diabetesbehandlung
Eine gute Wundheilungstendenz bei Abscessen und Gangran sah PROSCHER sowohl nach BZ 55 als auch nach D 860 Sie läßt sich also nicht auf eine bakteriostatische Wirkung zuruckfuhren, sondern muß mit dem Stoffwechseleffekt

1956 DUMMER, 1957, BOLLER und KOCK, STRAUZENBERG und HALLER 1959b) Letztlich wird man von Fall zu Fall entscheiden mussen, ob eine Sulfonylharnstofftherapie weitergefuhrt werden darf oder nicht Zu fordern ist in jedem Fall eine optimale Einstellung Liegt eine solche vor, wird man auch Operationen unter Sulfonylharnstoffeinstellung vornehmen können, zumal ja jederzeit die Insulintherapie eingeleitet werden kann Unter Umstanden ist die Sulfonylharnstofftherapie wesentlich einfacher zu handhaben als die Insulingaben, weil die beim insulinierten Diabetiker notwendige parenterale Ernahrung wahrend und *nach der Operation teilweise uberflussig wird* (CANARY u Mitarb, 1959)

und BOCK, IRSKENS 1955,
möglich ist

sind Eine Inkompatibilitat mit den ublichen
treten von starken Kopf
raaminosalicylsaure und

Ursache der Besserung wird eine Senkung des Blutlactates durch D 860 erörtert Ungünstige Beeinflussungen einer Hypertonie durch Sulfonylharnstoffe wurden bisher niemals beschrieben

Ein spezifischer Einfluß der Sulfonylharnstoffe auf die *Serumlipidveränderungen*

ZEFFREN und SHERRY LACHNIT und TRETENHAHN HALLER 1957 DUNCAN und BAIRD BASTENIE u Mitarb) wenn auch in einzelnen Fällen deutliche Abfälle zusammen mit der Stoffwechselbesserung beobachtet wurden Auch bei Patienten mit essentieller Hypercholesterinämie ließen sich keine Senkungen des Serumcholesterinspiegels mit D 860 Dauergaben erreichen (WADDELL)

Ob die Sulfonylharnstoffe bei den übrigen *diabetischen Komplikationen* kontraindiziert sind läßt sich heute bei dem außerordentlich langsamen Verlauf dieser Leiden noch nicht entscheiden Insbesondere kann noch nicht gesagt werden ob

... wesentlichen Einfluß hat oder ob diese stets einen schicksalhaften Verlauf nehmen Hinsichtlich der diabetischen *Retinopathie* ergab sich bisher kein sicherer Anhalt dafür daß diese Komplikation unter einer Sulfonylharnstofftherapie Ver...

BZ ... vermutet worden war

Eine ausgeprägte diabetische oder sonstige *Nephropathie* wird von vielen Autoren als Kontraindikation für eine Sulfonylharnstofftherapie angesehen Diese Einstellung erscheint uns aus zwei Gründen berechtigt Einmal kann es beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz zu einer verzögerten Ausscheidung und damit zur

...GEIL und CZYZYK 1957 STRAUZENBERG und HALLER 1958b)

Die diabetische *Neuritis* ist keine Kontraindikation BOLLER und KOCK haben den Eindruck daß eine Insulinbehandlung sich gunstiger auf die Neuritis auswirkt als die Sulfonylharnstofftherapie Diese Erfahrung ist jedoch nicht allgemein mitgeteilt worden so daß man von Fall zu Fall die Frage entscheiden muß Das ergibt sich auch daraus daß BRENEMAN eine diabetische Neuritis sah die seit 3 Monaten bestand und nach Beginn einer D 860 Therapie innerhalb von 8 Tagen verschwand

Akute und chronische *Lebererkrankungen* stellen nach allgemeinen Erfahrungen keine Kontraindikationen fur eine Sulfonylharnstofftherapie dar Es sind inzwischen viele Diabetiker mit Lebercirrhose ohne negative Einwirkung auf die Leberfunktion mit Sulfonylharnstoffen behandelt worden Die von BOLLER und KOCK sowie KÜHNLEIN mitgeteilten Beobachtungen uber eine Verschlechterung der Lebercirrhose bei 2 Patienten unter einer Sulfonylharnstofftherapie stehen bisher allein da und konnen bei dem wechselhaften Verlauf von Lebercirrhosen nur mit

Lebercirrhosen ist dagegen eine Sulfonylharnstofftherapie zu verantworten ... in vielen dieser Falle eine mehr oder weniger ausgepragte hepatische Insulin

und auch in dem von LASS beschriebenen Fall von ... 2 0 mg % und in der Leber des Feten 1 8 mg % BZ 55 gefunden wurden Sodann wurden bei Ratten mit allerdings sehr hohen Dosen BZ 55 Aborte und Mißbildungen erzeugt (s S 59f) Dazu ist aber zu sagen daß der Arzt nur selten vor dieser Frage stehen wird weil in der Regel gravide Diabetikerinnen wegen ihres jugendlichen Alters uberhaupt nicht fur eine Sulfonylharnstofftherapie in Frage kommen Es gibt jedoch einige Diabetikerinnen um das 40 Lebensjahr die so leicht zuckerkrank sind daß sie mit Sulfonylharnstoffen gut einstellbar sind Einzelne derartige Falle sind inzwischen auch mit BZ 55 (GHANEM und MIKHAIL) und D 860 (SUGAR 1957 MOSS u Mitarb 1959b) behandelt worden ohne daß ... ftraten Auf der anderen ... chrieben worden die mit ... wobei freilich keineswegs

dem Grundsatz des Nil Nocere auf eine Sulfonylharnstoff...

szeit der Sulfonylharnstoff

ah
ine
mit
ttle

diabetes") durch zusätzliche Sulfonylharnstoffgaben in der Regel nicht zu erreichen (Ausnahmen s. vor allem FABRYKANT 1959). Wirklich indiziert erscheint uns der Versuch einer Kombinationsbehandlung lediglich bei abnorm hohem Insulinbedarf, weil sich hierbei bisweilen sehr große Insulindosen einsparen lassen (s. S. 105). Bei nur mäßig erhöhtem Insulinbedarf und nur geringen Insulin [illegible]

[illegible]

reicht wurden. Da die Patienten jedoch sowieso Insulin spritzen müssen, ist diese Maßnahme unseres Erachtens nur angebracht, wenn durch die kombinierte Therapie eine bessere Stoffwechsellage zu erreichen ist als mit Insulin allein. In einer Reihe von Fällen ist das nun tatsächlich der Fall. FABRYKANT (1957, 1958, 1959) behandelte im ganzen 46 labile und 85 stabile Diabetiker kombiniert mit Insulin und D 860 für die Dauer von 12—40 Monaten und sah besonders bei den alten Patienten eine ausgeglichenere Stoffwechsellage und eine Hebung des Wohlbefindens. Auch VOLK und LAZARUS (1959) berichteten kürzlich über eine Gruppe von 12 Altersdiabetikern, bei denen sie nicht nur durch D 860 Insulin einsparen konnten, sondern auch eine ausgeglichenere Stoffwechsellage als mit alleiniger Gabe von relativ hohen Dosen Insulin erzielten. Die Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Sulfonylharnstoffe bei bestimmten Diabetesformen Effekte haben, die mit Insulininjektionen nicht im gleichen Maße zu erzielen sind. Die mit Ausnahme der größeren Serie von FABRYKANT meist nur als Einzelfälle beschriebenen Besserungen bei labilen jugendlichen Diabetikern sind schwer zu deuten, da sie oft erst nach wochen- oder monatelang durchgeführter Kombinationstherapie auftreten. Man muß hierbei wohl an eine Beeinflussung des Leberstoffwechsels denken. Da [illegible]

[illegible]

diabetiker auf einem spezifischen Wege günstig beeinflussen. Sie stützen in jedem Falle die Ansicht, daß einigen Formen des menschlichen Diabetes eine Störung zugrunde liegt, die unter Umständen durch die Sulfonylharnstoffe besser beeinflußbar ist als durch exogene Insulingaben (vgl. S. 132f).

Bemerkenswert ist sodann ein Bericht von SILVER und NAGEL (1957). Die [illegible] Jahre alt), die über 15 Jahre [illegible] Insulindosis (durchschnitt [illegible] Nach 4 Monaten begann der [illegible] n konnte in 17 Fällen das Insulin vollständig fortgelassen werden (in einem besonderen Falle betrug der Insulinbedarf 120 E vor Beginn der Kombinationstherapie). Auch in den restlichen drei Fällen war eine bemerkenswerte Reduktion des Insulinbedarfs möglich. Es

toleranz nach 2 bis 17monatiger D 860-Therapie aufwiesen, glauben die Autoren die Möglichkeit einer Diabetesprophylaxe durch Sulfonylharnstoffgaben grund

Kritik und Gewissenhaftigkeit ans Werk gegangen werden, um eine höchst problematische Ausweitung der Sulfonylharnstofftherapie in schwer kontrollierbare Bereiche zu verhindern

6) Praxis der Behandlung. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe ist begrenzt Wie im pharmakologischen Abschnitt ausgeführt wurde (s S 65f), besteht eine

schema bewährt Anfangsdosis 3×2 Tabl zu 0,5 g BZ 55 oder D 860 Diese Dosis wird beibehalten, wenn keine Wirkung auf Blutzucker und Glucosurie eintritt Nach 4—5 Tagen (in Ausnahmefällen 7 Tagen) wird man den Behandlungs- ... Regel dann keine befriedigende

zurückgegangen Wegen der

... mäßig die Tagesdosis zu teilen Meist gelingt die Stoffwechseleinstellung ...

**

.

pensiert bleibt wurde in besonderen Fallen auch die sog *intermittierende Stoß therapie* empfohlen (BERTRAM BENDTFELDT und OTTO 1955 1956 BROGLIE u Mitarb 1956 MURRAY und WANG) M
Stoßbehandlung mit D 860 durchschr
(1–58 Tage) beim BZ 55 waren es
Abgesehen davon daß man langere Zeit ... ge rauch im Anschluß an ein strenges Diatregime oder nach Absetzen von Insulin bei leichten Diabetes fallen sehen kann entfallt heute der Hauptgrund fur eine derartige Therapieform
l

.

... des D 860 erwiesen ist, erscheint die Stoßtherapie nicht mehr empfehlens wert da sie die Kontrolle unnotig erschwert und keine offensichtlichen Vorteile

... Alle Versuche durch einleitende Insulingaben oder extreme Diat maßnahmen eine bessere Ausgangslage zu schaffen sind problematisch da hierbei bestenfalls eine knapp ausreichende Einstellung zu erreichen ist die bereits den Keim zu einer spateren Entgleisung des Stoffwechsels im Sinne des Sekundar

.

wer
un
De
lich in Form einer vorubergehenden kombinierten Gabe von Insulin und Sulfonyl harnstoffen erfolgen

1 Das abrupte Fortlassen des Insulins ist immer dann zu empfehlen wenn nach den

... des Insulinglucoseaquivalent des jeweiligen Falles gewinnt und unter Umstanden sogar die gar nicht so seltenen Falle ausschließen kann die uberflussiger weise mit Insulin behandelt wurden und bei denen naturlich auch eine Tabletten behandlung uberflussig ist Kommt es wahrend des Ausläßversuches wider Erwar ten zu e ner
Fi
we
na
da
d

n
... den Einfluß auf die Restglucosurie abwarten oder die Insulindosis um 30–40% kürzen und gleichzeitig Sulfonylharnstoffe verabreichen wobei es bei positiv

reagierenden Fallen nicht zu einer Glucosurie kommen darf In den nachsten Tagen wird dann unter Fortfuhrung der Sulfonylharnstofftherapie ein stufenweiser Abbau der gesamten Insulintagesdosis versucht Dabei kann es bei stark reagierenden Patienten zu hypoglykamischen Reaktionen kommen weshalb eine besonders

Die Frage ob eine Ein oder Umstellung auf Sulfonylharnstoffe nur stationar oder auch ambulant durchzufuhren ist wird unterschiedlich beantwortet Wahrend zahlreiche Autoren eine ambulante Ein oder Umstellung von Diabetikern fur zu riskant halten wird die ambulante Einstellung von anderen nicht generell verneint SCHOFFLING PFEIFFER TRESER u Mitarb (1957) wiesen darauf hin

Umstellungsversuche vorgenommen werden weil sich das tatsachliche Insulin

von Stoff

kamischen

larstellt in

ie Autoren

beschrieben Falle von Coma diabeticum bei ambulanten Umstellungsversuchen (DUNCAN und BAIRD MUTING 1957) Schon diese Tatsache mahnt zu großter

n die med

on Neben

oxischeren

wirkungen bei steigender Dosis wachst

Die tägliche *Erhaltungsdosis* während der Dauertherapie beträgt für D 860 im allgemeinen 0,5—1,0 g (1—2 Tabl.). Nur wenige Patienten kommen mit einer halben Tablette täglich aus, 10—20% benötigen nach verschiedenen Statistiken 3—4 Tabl. (SCHOFFLING, PFEIFFER, TRESER u. Mitarb. 1957, SEIDLER u. Mitarb., STÖTTER 1957). Mit BZ 55 lassen sich mehr Patienten mit einer halben Tablette täglich kompensiert halten. Die Mehrzahl benötigt allerdings wie beim D 860 1—2 Tabl. Höhere Dosen von BZ 55 sind nur selten notwendig. Hieraus ergibt sich in der Dauertherapie eine etwas stärkere Wirksamkeit des BZ 55 (BERTRAM 1958a), die mit der längeren Halbwertzeit zusammenhängt, freilich mit einer deutlich höheren Quote an Nebenwirkungen erkauft wird.

3. *Nebenwirkungen, Überempfindlichkeitsreaktionen und Todesfälle*

Aus den meisten Arbeiten über BZ 55 und D 860, besonders jedoch aus den angloamerikanischen Berichten, geht hervor, daß Nebenwirkungen und vor allem Überempfindlichkeiten bei einer Therapie mit BZ 55 wesentlich häufiger vorkommen als beim D 860. CAMERINI-DAVALOS, ROOT und MARBLE beobachteten in 9,2% ihrer 279 mit BZ 55 behandelten Fälle Nebenwirkungen. KIRTLEY (1957) ermittelte bei einer Sammelstatistik über 71[illegible] in den USA mit BZ 55 behandelte Fälle 5,4% Nebenwirkungen. Nach BERTRAM (1958) liegen diese Zahlen für Deutschland günstiger. Beim D 860 wurden [illegible] aus der ganzen Welt weniger Nebenwirkungen beobachtet. Die von SCHOFFLING, PFEIFFER, TRESER u. Mitarb. (1957) für Frankfurt angegebene Zahl von 1,6% Nebenwirkungen bei 759 Patienten, die zur Unterbrechung der oralen Therapie Anlaß gaben, stimmt gut mit der Zahl von 1,5% von 9168 Patienten überein, die O'DONOVAN für die USA fand. Wegen dieser Unterschiede wurde in den USA und in Großbritannien das BZ 55 überhaupt nicht in den Handel gebracht. Im folgenden sollen die verschiedenen Nebenwirkungen jeweils getrennt für BZ 55 und D 860 besprochen werden.

α) *Hypoglykämien.* Im ganzen gesehen sind hypoglykämische Reaktionen nach BZ 55 und D 860 selten. Zunächst wurden sie nur beim Übergang von der Insulin- auf die Sulfonylharnstofftherapie beobachtet, und zwar bei gleichzeitiger Gabe beider Medikamente. Niedrige Blutzuckerwerte (unter 60 mg %) wurden aber auch bei alleiniger Sulfonylharnstofftherapie verschiedentlich bestimmt, ohne daß dabei subjektive Erscheinungen eines Schocks bestanden. Später kamen vereinzelt schwere Schockzustände mit Bewußtlosigkeit und Lähmungen nach Art einer Hemiplegie zur Beobachtung. Diese Zustände können besonders beim BZ 55 wegen seiner langsameren Elimination stark protrahiert verlaufen und erinnern an den Schock nach Depot-Insulinen. Wenn diese Zustände auch sehr selten sind (sicher wesentlich seltener als bei der Insulintherapie), so muß man doch wissen, daß sie vorkommen können, und eine entsprechende Therapie mit großen parenteralen Glucosegaben einleiten.

Nach BZ 55 wurden schwere Hypoglykämien [illegible] kern von BENDTFELDT [illegible] (1957), MELLA [illegible], SATTINO (1957) und LA[illegible] von HOFSTETTER und RAMEL (1957) endete t[illegible] handelte es sich jedoch nicht um einen Diabetiker, sondern um einen Addison-Kranken, der zur Anregung des Appetits BZ 55 erhielt. Die besondere Empfindlichkeit des Nebenniereninsuffizienten ist nach den tierexperimentellen Erfahrungen (vgl. S. 88) nicht erstaunlich.

Nach D 860 beobachteten LOUKOPOULOS u. Mitarb. sowie MCKENDRY je einen Fall von Bewußtlosigkeit. Der Patient von MCKENDRY (ein 84jähriger Cerebralsklerotiker) starb in der Hypoglykämie. Der niedrigste gemessene Blutzucker betrug 26 mg %.

β) Hautreaktionen. *Nahezu von allen Autoren wurden bei einigen Patienten* allergische Hauterscheinungen im Verlaufe der Sulfonylharnstofftherapie beobachtet Übereinstimmend werden diese Veränderungen, die in Form von Juckreiz, Urticaria, toxischem Exanthem, Erythema nodosum und Dermatitis bestehen nach BZ 55 deutlich häufiger gesehen (3–5% der Falle) als nach D 860 (0,4–0 6%) Die höchste Anzahl von Hautreaktionen nach BZ 55 fanden WOLFF u Mitarb

rungen meist im Anfang der Sulfonylharnstofftherapie auftreten, sah KRESBACH ein ausgedehntes und hartnäckiges Erythemafiguratum ähnliches Exanthem erst nach 2jähriger D 860 Therapie

Häufig vertragen Pati
D 860 ohne Schwierigkeı
fonylharnstoffe vor, die c
gebunden sein kann Derartige Falle „gekreuzter Allergie" sind von BERTRAM,

Versuch unternehmen konnen In der Regel sollte man von derartigen Maßnahmen jedoch absehen da die Hautveranderungen bisweilen nur der Anfang von schweren allgemeinen toxischen Reaktionen sind So kam es im Anschluß an eine Haut

ROTH und BALZEREIT)

rn ist aber darauf
mplexizität dieser
oetischen Systems
und der Blutgerinnung fuhren kann (STICH, MARX und EHRHARDT) Leichtere Veranderungen der Leukocyten und Thrombocytenzahl kommen auch bei
n einer
kann
senden

anulo
n sich
euko
RTRAM
penien bzw Agranulocytosen nach BZ 55

u Mitarb (1957), JACKSON und HERMAN KAFDIN ... PHEMISTER (1957) PRINZ und GUTSCHKER TONIELLI u Mitarb WENDT ... und BALZEREIT Auch bei dem von FIELD und FEDERMAN (1957) beschriebenen Todesfall infolge BZ 55 Hypersensitivitat mit interstitieller Myokarditis u ... miliaren Granulomen kam es zu einer Leukopenie Todliche Agranulo... BZ 55 kamen bisher 9mal zur Beobachtung (AARSETH und WILLI ... 1959 NEUDECK 1957 POSSNER 1959 WALDMANN 1957 ... und BALZEREIT PAGE u Mitarb sowie VARELA FUENTES u Mitarb ... von PAGE u Mitarb sowie VARELA FUENTES u Mitarb kam ... Anurie Diese Beobachtungen belasten die Therapie mit BZ ... Gemessen an der großen Zahl der inzwischen in Europa ... Patienten sind es jedoch nur Einzelfalle wahrend die Verh... der Prufung des BZ 55 im Jahre 1955—1956 offensichtlich ... Unter 7193 ausgewerteten Fallen war es dort 58mal zu ... Agranulocytosen gekommen (KIRTLEY 1957) In Großbritan... hamatologischer Schäden die neben Leukopenien auch ... PHEMISTER 1957 RONDANINI 1958) bestanden zu einer W... BZ (DUNCAN NABARRO OAKLEY und WOLFF 1956)

D 860 Fur D 860 liegen die Verh... Bisweilen beobachtete Leukopenien leichterer Art waren ... und konnen nicht als Ausdruck einer Knochenmarks... D 860 gedeutet werden Sorgfaltige hamatologische Studien ... Mitarb 1957) STICH MARX und EHRHARDT (1957) sowie SCH... STEIGERWALD u Mitarb (1957) ergaben hinsichtlich des rot... Blutbildes sowie der Thrombocytenzahlen keinen Unterschied z... mit D 860 bzw Diat

Im ganzen sind in der Literatur ... Falle beschrieben bei denen zumindest ein Zusammenhang der D 860 ... einer schweren todlich endenden Erkrankung des hamatopoetischen ... diskutiert werden muß Im Falle von JOST (1959) entwickelte sich ... Therapie mit D 860 eine

von BROD (1959) kam es nach 8monatiger D 860 Therapie zu einer Knochenmarksdepression die nach einer ACTH Therapie in eine todliche Myeloblastenleukamie uberging SAUER und LANDBECK teilten sodann 2 Falle von allergischer Thrombo

BZ 55 Das BZ 55 ist nicht nur wegen seiner Knochenmarksschadigenden Wirkung sondern auch wegen angeblicher Leberschädigungen (es wurden 2 todliche Gelbsuchtsfalle beobachtet KIRTLEY 1957) in den USA nicht in den Handel gebracht worden Nach nunmehr 5jahriger Erfahrung mit dieser Substanz läßt sich sagen daß ein uberzeugender Beweis fur diese leberschädigende Wirkung nicht erbracht werden konnte Vereinzelte Gelbsuchtsfalle (z B WILD und HANDEN)

mussen mit großer Wahrscheinlichkeit als interkurrente Hepatitis angesprochen werden da sie sich nicht häuften (im Gegensatz zu den Beobachtungen beim Chlorpropamid und Metahexamid s S 143 und 146) Die Gelbsucht in dem Fall von TULLOCH (1958) trat im Rahmen schwerer anderer allergischer Reaktionen auf (Fieber Thrombocytopenie exfoliative Dermatitis) und kann nicht als Beweis fur eine Lebergiftigkeit des BZ 55 angesehen werden In dem von CAMERINI DAVALOS ROOT und MARBLE beobachteten todlich endenden Ikterusfall lag eine cholostatische Hepatose vor Da außer diesem Fall nur noch von WILD und LINDEN ein Fall von cholostatischer Hepatose nach BZ 55 beschrieben wurde kann diese Komplikation nicht als typisch fur das BZ 55 angesehen werden zumal es auch bei der Patientin von WILD und LINDEN gleichzeitig zu einem allergischen Hautexanthem und zu einer aufsteigenden Polyneuritis kam Die von MARBLE und CAMERINI DAVALOS (1957) gefundene leichte Erhohung der alkalischen Serum

BZ 55 allerdings haufiger pathologische Leberfunktionsproben als bei Diabetikern die Insulin oder D 860 erhielten Ein systematisches Absinken des Serumalbumins und Gesamteiweißes das MÜTING (1957) beschrieb wurde von anderen Untersuchern nicht festgestellt

Bioptische und autoptische Untersuchungen an Patienten die langere Zeit ... he sich ... 1958

... Ver ... itarb

dagegen keine weiteren Veranderungen Derartige Beobachtungen sind freilich mit großer Vorsicht zu beurteilen da Leberparenchymprozesse bekanntlich vollig unberechenbar verlaufen konnen (Weiteres zu dieser Frage s *S 136f*)

D 860 Toxische Leberschaden sind bisher fur D 860 nicht nachgewiesen worden Einzelne Gelbsuchtsfalle wurden jedoch auch unter diesem Medikament gesehen und als interkurrente Virushepatitis gedeutet (MOHNIKE ULRICH und JUTZI 1957c SEIDLER u Mitarb 1957 GREIF 1958) da sich gegenuber unbehandelten Diabetikern keine Haufungen fanden Bei dem von SEIDLER u Mitarb beschriebenen Fall von akuter Leberdystrophie durfte es sich ebenfalls um eine maligne Virushepatitis gehandelt haben *Dieser Schluß erscheint nach den inzwi*

Welt berechtigt Es erubrigt sich
e Leberfunktion der behandelten
iterung feststellten Das Verhalten
besonders grundlich von FÜRTH

zu erwahnen die eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Leberleidens unter der D 860 Therapie erwahnen (KÜHNLEIN 1957 MEHNERT und GEORGII 1959 LAWRENCE) Hieraus laßt sich unseres Erachtens lediglich ableiten daß die von einigen Autoren diskutierte Lebertherapie mit Sulfonylharnstoffen bei Nichtdiabetikern (vgl S 136) mit großer Zuruckhaltung zu betrachten ist

... autoptische Befunde bei Diabetikern die langfristig D 860

zuzuordnen und bei unbehandelten oder insulinierten Diabetikern in gleicher Häufigkeit anzutreffen

ε) Nierenveränderungen Geringfügige Änderungen der Elektrolytausscheidung unter BZ 55 wurden von FRAENKEL und SCHULZ beschrieben Sie fanden bei Belastungen mit Natrium eine positive Natriumbilanz MOHNIKE ULRICH BIBERGEIL und CZYZYK (1957) sahen dagegen unter D 860 eine vorübergehende Zunahme der Natriumausscheidung und eine verstärkte Diurese Nach OTTO (1957) kommt es unter D 860 bei Dosen über 1,0 g täglich (nicht jedoch unter

allergischen Reaktion auf BZ 55 eine Oligurie und Proteinurie Der Patient erholte sich Die Agranulocytosefälle nach BZ 55 von VAPFIA FUENTES u Mitarb sowie PAGE u Mitarb starben unter dem Bild der Anurie KLEIBEL und FRANK sahen 2 Fälle von akuter Glomerulonephritis unter BZ 55 von denen 1 Patient starb SCHWALL und WIENER schließlich beschrieben eine Patientin die unter D 860 ein akutes nephrotisches Syndrom bekam das sich nach Absetzen des Medikamentes wieder völlig zurückbildete

Eine direkte Nierentoxicität kommt nach den ausgedehnten Erfahrungen an zahlreichen Patienten weder dem BZ 55 noch dem D 860 zu Dennoch ist die Verwendung der Substanzen wegen der Kumulierungsgefahr bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz nicht empfehlenswert zumal einzelne Verschlechterungen einer diabetischen Nephropathie beschrieben wurden (MOHNIKE ULRICH BIBERGEIL und CZYZYK 1957 STRALZENBERG und HALLER 1959b vgl S 111)

ζ) Nervensystem Im allgemeinen bewirken die Präparate D 860 und BZ 55 keine zentralnervösen Störungen Sehr selten kommt es bei höherer Dosierung zu leichtem Kopfdruck Benommenheit und Ohrensausen wobei keine besonders niedrigen Blutzuckerwerte vorliegen Es handelt sich dabei um ähnliche jedoch wesentlich geringere Symptome wie sie häufig nach Chlorpropamid beobachtet werden (s S 143)

BZ 55 Schwere Schädigungen des Nervensystems auf allergischer Grundlage sind vereinzelt mitgeteilt worden bei Betrachtung der Gesamtzahl der inzwischen behandelten Fälle jedoch Raritäten BARTELHEIMER (1957) beschrieb eine letal verlaufende Encephalomyelitis MAIER (1957) einen Todesfall mit hochgradigem perivasculärem Hirnödem Beide Fälle hatten zunächst auf die BZ 55 Behandlung mit einem Arzneimittelexanthem reagiert Die gleiche Vorgeschichte ergibt sich bei der von DOMANOWSKY u Mitarb beschriebenen schweren Polyneuritis vom Landryschen Typ und bei der von WILD und LINDEN mitgeteilten Patientin mit aufsteigender Polyneuritis die allerdings noch zusätzlich eine cholostatische Hepatose erlebte PURTSCHER (1957) beobachtete einen Patienten der 4 Monate nach Beginn einer BZ 55 Therapie an Kopfschmerzen Parästhesien und Seh

systems unter D 860 fehlen Lediglich ELLENBERG sah das Auftreten von typischen diabetischen Neuropathien kurz nach erfolgreicher Kontrolle des Diabetes Er

die Hypoglykämie jeweils begleitenden, für die Insulinwirkung charakteristischen Stoffwechselveränderungen fragen und schließlich nach Wirkungen auf den Leberstoffwechsel suchen

1 Plasmainsulinbestimmungen

Die Ergebnisse der Plasmainsulinbestimmung beim Menschen sind widersprechend Einerseits wurden mit Hilfe der Diaphragmamethode bis 120 min nach Gabe von D 860 oral und i v weder bei gesunden Menschen (Renold u Mitarb 1957, Seltzer und Smith, Cugadda u Mitarb) noch bei Altersdiabetikern (Seltzer und Smith, Cugadda u Mitarb, Weawer u Mitarb) ein Anstieg der Insulinaktivität im peripheren Blut gefunden Dabei erwies die Diaphragmamethode durchaus ihre Brauchbarkeit in den Händen der gleichen [illegible]

Nebenhodenfettgewebes der Ratte konnten nach i v Gabe von BZ 55 weder im peripheren noch im Lebervenenblut von gesunden Menschen Anstiege der Plasmainsulinaktivitat verzeichnet werden, was nach Glucoseinjektionen durchaus der Fall war (Humbel u Mitarb) Den negativen Ergebnissen stehen jedoch auch eindrucksvolle positive gegenuber Vallance Owen u Mitarb sowie Gambassi und Pirelli sahen mit Hilfe der Diaphragmamethode, Pfeiffer u Mitarb (1959 b und c) mit Hilfe der Fettgewebsmethode sowohl bei Gesunden als auch bei Altersdiabetikern (nicht dagegen bei jugendlichen Diabetikern) nach oraler und i v -Gabe von Sulfonylharnstoffen parallel zum Blutzuckerabfall einen bemerkenswerten Anstieg der Plasmainsulinaktivität

Auffällig ist freilich, daß die Autoren, die nach Sulfonylharnstoffen keinen Anstieg der Plasmainsulinaktivität fanden, diesen nach Glucosegabe bei den gleichen Diabetikern (Seltzer und Smith, Cugadda u Mitarb) oder bei Stoffwechselgesunden (Humbel u Mitarb) nachweisen konnten, wahrend umgekehrt diejenigen, die nach Sulfonylharnstoffen einen Anstieg sahen, bei den gleichen Zuckerkranken diesen Anstieg nach Glucosegabe vermißten (Pfeiffer u Mitarb 1959 b und c) An einer Unempfindlichkeit der jeweils verwandten Methode konnen [illegible]

Kreislauf gelangt Eine weitere, bisher uberhaupt noch nicht zu beantwortende Frage ist, ob eine Insulinfreisetzung beim Diabetiker nur bei der ersten Applikation des Medikamentes eine Rolle spielt oder auch bei der Dauertherapie Bei gesunden Menschen wurde nach mehrtägigen BZ 55 Gaben eine erhöhte Insulinaktivitat im Plasma bisher lediglich von Aiman und Kulkarni mit der Diaphragmamethode nachgewiesen

2 Potenzierung der Insulinwirkung und Insulinabbau

Zunachst muß noch kurz erörtert werden, ob die Wirkung von endogenem oder exogenem Insulin durch die Sulfonylharnstoffe verstarkt wird Die klinische Beobachtung zahlreicher Untersucher, daß die Insulindosis beim einfachen Insulinmangeldiabetes des Jugendlichen durch zusatzliche Gaben von Sulfonylharnstoffen in den allermeisten Fallen nicht reduziert werden kann,

nicht erhöht (KIRTLEY u. Mitarb., FAJANS u. Mitarb. 1956, HEINEMANN u. Mitarb., CONSTAM u. Mitarb. 1956, COX u. Mitarb. 1956a, BASTENIE u. Mitarb., BUTTERFIELD u. Mitarb. 1957, MOHNIKE, CZYZYK und ULRICH 1957). Auch bei zwei total pankreatektomierten Menschen war der Blutzuckerabfall nach intravenöser Insulingabe nicht steiler oder stärker, wenn gleichzeitig mit dem Insulin 2,0 g D 860 i.v. injiziert wurden (CREUTZFELDT, KÜMMERLE und KERN). Einige Autoren beschrieben jedoch eine erhöhte Insulinempfindlichkeit, das heißt einen steileren und früheren Blutzuckerabfall unter Sulfonylharnstoffgaben bei Diabetikern, die an sich nicht auf die Sulfonylharnstofftherapie ansprachen (BARTELHEIMER und MARINO, MIRSKY und DIENGOTT, HALLER 1957). Praktisch dürfte jedoch dieser Effekt keine Bedeutung haben, so daß die Annahme einer Beeinflussung der umstrittenen Insulinase durch die Sulfonylharnstoffe nicht gerechtfertigt ist. Untersuchungen über eine Veränderung des Insulinabbaus durch Sulfonylharnstoffe, die mit Hilfe von J[131] markiertem Insulin beim Menschen durchgeführt wurden, verliefen negativ (COX u. Mitarb. 1956a, BOLLINGER und GRADY, WEAVER u. Mitarb.). Die von MIRSKY, PERISUTTI und GITELSON zwar nicht für die initiale

auch S. 65f)

3. Akute Blutzuckersenkung und Wirkung auf verschiedene durch Insulin beeinflußbare Stoffwechselgrößen

Die unterschiedliche Stärke und Geschwindigkeit des *Blutzuckerabfalls* bei Gesunden und Diabetikern nach einmaliger oraler oder besser noch i.v. Gabe von Sulfonylharnstoffen spricht eindrucksvoll für die entscheidende Bedeutung, die der Funktionsfähigkeit des B-Zellsystems für den akuten Blutzuckerabfall zukommt. Nach oraler Gabe von D 860 fällt bei Gesunden innerhalb der ersten Stunde der Blutzucker rasch ab und erreicht innerhalb von 2 Std. wieder seinen Ausgangswert (DIENGOTT und MIRSKY). Die Blutzuckerkurve erinnert an die Wirkung i.v. injizierten Insulins mit der einzigen Ausnahme, daß es bei höheren Sulfonylharnstoffdosen gegenüber Insulin zu einem verzögerten Wiederanstieg des Blutzuckers kommt. Bei Diabetikern, die auf eine Sulfonylharnstofftherapie ansprechen, fehlte der initiale Blutzuckerabfall, statt dessen sinkt der Blutzucker allmählich aber kontinuierlich über 4 – [illegible] Std. lang ab (MIRSKY, DIENGOTT und UNGER). Da das Ausmaß der Blutzuckersenkung weitgehend von der Schwere des Diabetes abhängt, wurde sie in Form des sog. Tablettenschnelltestes zur Beurteilung des zu erwartenden Therapieerfolges benutzt (s. S. 103). Am eindrucksvollsten zeigt sich der unterschiedliche Blutzuckerabfall bei Gesunden und Diabetikern bei i.v. Injektion von 1 – 2 g BZ 55 (PFEFFER u. Mitarb. 1957) oder D 860 (KALP, DE MEUTTER u. Mitarb. 19[illegible], UNGER und MADISON 1958a und b). Die einheitlichen Versuchsergebnisse zeigen eindeutig an, daß eine Reduktion der Inselfunktion, wie sie in jedem Falle für den Diabetes charakteristisch ist, den Blutzuckerabfall nach Sulfonylharnstoffgaben vermindert. Die Beobachtung gilt als eines der stärksten Argumente für die Insulinsekretionsstimulierung durch die Sulfonylharnstoffe auch beim Menschen. Beim Stoffwechselgesunden kommt kaum eine andere Erklärung für den raschen Blutzuckerabfall in Frage. Schwierigkeiten bereiten jedoch die Verhältnisse beim Diabetiker. Denn auch bei Diabetikern, die auf eine Sulfonylharnstofftherapie ansprachen, fanden PFEIFFER u. Mitarb. (1959a) sowie VALLANCE-OWEN u. Mitarb. (19[illegible]) die gleichen Anstiege der Insulinaktivität im peripheren Blut wie bei Gesunden, ohne daß der Blutzucker entsprechend rasch abfiel. Außerdem war die Plasmainsulinaktivität

bereits wieder normal, wenn der Blutzucker noch weiter abfiel Diese Diskrepanz lenkt unsere Aufmerksamkeit automatisch wieder auf einen spezifischen Effekt auf die Glucoseabgabe der Leber, was beim Altersdiabetiker eine besondere Rolle spielen durfte KAUP untersuchte, ob der Blutzuckerabfall nach i v -Gabe von D 860 durch das Vorliegen einer Lebercirrhose beeinflußt wird Er stellte fest, daß bei Lebercirrhotikern mit und ohne Diabetes der initiale Blutzuckerabfall sich nicht signifikant von Lebergesunden mit und ohne Diabetes unterscheidet, wahrend Lebercirrhotiker mit und ohne Diabetes sich durch eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit auszeichnen (WAIFE u Mitarb, KAUP, CREUTZFELDT [illegible]

[illegible]

ZAPOWITZ und EIS haben vorgeschlagen, die i v -Sulfonylharnstoffbelastung [illegible]

[illegible]

über das Ausmaß der Stoffwechselstörung gibt, was fur den Kliniker ja von erheblicher Bedeutung ist und aus dem Ausfall eines der gebräuchlichen Glucosetoleranztests meist abgelesen werden kann Nach unseren Erfahrungen ist das [illegible]

[illegible] hat den i v -Sulfonylharnstofftest jedoch eine Ab[illegible]

[illegible]

häufig eine pathologische Glucosetoleranz haben) ja einen normalen initialen Blutzuckerabfall und einen verzögerten Wiederanstieg des Blutzuckers nach Sulfonylharnstoffinjektionen fand In jüngster Zeit wurde gezeigt, daß beim [illegible] stärker und vor allem verlängerter Blutzuckerabfall

[illegible]

BUTTERFIELD u [illegible] CRAIG u Mitarb, STRAUZENBERG und HALLER) Nun besteht freilich Einigkeit darüber, daß die arteriovenöse Blutzuckerdifferenz eine sehr unsichere Größe ist [illegible] Außerdem zeigten MADISON u Mitarb (1959), daß auch nach langsamer peri[illegible]

[illegible]

Technik die Glucoseaufnahme der Peripherie vor und nach mehrtägiger D 860 Therapie bei Altersdiabetikern und fanden die Blutzuckerschwelle oberhalb

Nach D 860 fehlte der scharfe Abfall der Aktivitätskurven wie es für Insulin charak

Mitarb (1959) verliefen etwas anders Die Plateaubildung trat nach Insulin nicht immer, nach D 860 jedoch regelmäßig auf stattdessen zeigten sich auch nach D 860 bei Gesunden Anzeichen gesteigerter peripherer Assimilation Bei Diabetikern fehlten sie trotz guter Blutzuckersenkung In weiteren Untersuchungen fanden SEARLE u Mitarb (1960) daß trotz der fehlenden peripheren Wirkung (gemessen am Verhalten der spezifischen Aktivität der Plasmaglucose) nach D 860 bei Diabetikern und Gesunden die gleiche Menge von markierter Glucose zu $^{14}CO_2$ oxydiert und ausgeatmet wird wie nach einer gleich blutzuckerwirksamen Dosis Insulin Sie sehen in ihren Untersuchungen daher ein Argument für die Insulin freisetzung aus den B Zellen durch die Sulfonylharnstoffe Das Verhalten des respiratorischen Quotienten und die Stickstoffbilanz bei Diabetikern unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe wurde von RENOLD u Mitarb (1957) sowie GOETZ (1957) geprüft Bei beiden Untersuchungen blieb eine Änderung aus

Der *Muskelglykogengehalt* von Diabetikern nimmt unter einer Sulfonylharn stofftherapie nicht zu (BERINGER und LINDNER) Diabetiker die mit Insulin behandelt werden haben einen höheren Muskelglykogengehalt als Diabetiker die

zuckerwerte günstig beeinflußt werden (STOTTER u Mitarb 1956 DUNCAN u Mitarb, KIRTLEY u Mitarb, FAJANS u Mitarb MILLER und CRAIG 1956 MOOR HOUSE und KARK 1956, RENOLD u Mitarb 1956 VOLK u Mitarb 1956 MOHNIKE CZYZYK und ULRICH, BAIRD und DUNCAN BASTENIE u Mitarb, BUTTERFIELD u Mitarb 1957, HALLER, STOWERS u Mitarb 1958 SPANÁR BALÁZ und

zuckers erstreckt

Uneinheitlich sind die Ergebnisse über den Abfall des anorganischen *Phosphors* im Serum Eine leichte Senkung bei Gesunden und Diabetikern wurde von GOETZ u Mitarb MOHNIKE, CZYZYK und ULRICH 1957) sowie FRAWLEY u Mitarb (1957) beschrieben, von anderen Autoren vermißt (RENOLD u Mitarb 1956 MCKENZIE u Mitarb, CROWLEY u Mitarb STRAUZENBERG und HALLER) LACHNIT und TREYENHAHN beobachteten einen stärkeren Abfall des Serumphosphors nach Glucosebelastung wenn Diabetiker einige Tage mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden Die einmalige Gabe von Sulfonylharnstoffen genügte für diesen Effekt

fonylharnstoffgabe wie nach Insulin ab (MOHNIKE, CZYZYK und ULRICH; DE MEUTTER u. Mitarb. 1958; FRAWLEY u. Mitarb. 1959). CROWLEY u. Mitarb. sahen jedoch keine Veränderung der Aminosäuren. Nach LOHMANN ergeben sich bei verschiedenen Diabetikern recht unterschiedliche Effekte: ein Abfall oder Anstieg der Aminosäuren ist aber nur nachzuweisen, wenn eine Blutzuckerreaktion stattfindet.

Mehrere Untersuchungen wurden auch dem Verhalten verschiedener *Meta*

und KARK 1956). HENNES u. Mitarb. fanden sogar entsprechend den tierexperimentellen Befunden von GALANSINO u. Mitarb. 1958 (s. S. 81) einen Abfall des Pyruvat nach D 860, während sich die α-Keto-Glutarsäure uncharakteristisch verhielt. M. MILLER u. Mitarb. (1957) stellten dagegen fest, daß beim Gesunden nach D 860 zwar ein signifikanter Pyruvat- und Lactat-Anstieg fehlt, während Insulin einen solchen bewirkt, daß aber beim Diabetiker weder Insulin noch D 860 den Lactat- und Pyruvat-Spiegel beeinflussen. Den bei Gesunden gefundenen Differenzen wird daher keine große Bedeutung beigemessen. STEIGERWALD u. Mitarb. (1957) bestimmten die Metaboliten enzymatisch nach oraler Gabe von D 860 und i. v. Gabe von Insulin. Sie finden erstmalig sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Diabetikern einen Anstieg des Pyruvat und sehen hierin eine Bestätigung für die Insulinsekretionsthese. Unterschiede im Ausmaß des

wird
Mit
nsu
nach

Glucose und Insulin anstieg

injizierter Glucose aus der Blut
der Sulfonylharnstoffe auf die
Insulin dagegen führte zu einer

A[illegible]

Hyperglykämie nach Glucosebelastung unbeeinflußt bleibt (Renold u. Mitarb. 1956, Moorhouse und Kark 1956, Miller und Craig 1956, Moorhouse u. Mitarb. 1957, Bonhote 1957, Bailer 1959). M. Miller u. Mitarb. ... die Hemmung der Glucoseabga...

... Ursache des Phänomens ...
... Anstieg der α-Keto...
nur die Verwandlung ...
tose in Glucose durch S...
spricht für eine R...
Quantitative ...
Diabetikern unt...
und Keibl ...

... über die Entw...
Sulfonylharnst...
den ...

... Den gleichen Effekt hat eine Ins...
therapie in den Fällen von W...
D 860 jedoch wirksamer ...
Summ untersuchten im ...
Bereich der Glykolyse d... Phosphatcyclus und des Citronensäurecyclus. Bei unbehandelten Diabetikern fand sich für zahlreiche Enzyme eine adaptive Erhöhung. Diese Veränderungen werden durch ...
oder ...
den g...
Effek... in ihrer Aktivität gesteigert wurden, die geschwindigkeitslimitierende Schritte katalysieren. So wurde eine Aktivitätssteigerung der Glucokinase, der Fructose-6-Phosphatkinase, der Phosphotriose-Isomerase und des Malatenzyms gefunden. ...

... Enzymausstattung im Sinne einer Verbesserung der Glucoseutilisation. Weitere Untersuchungen ...

bei Altersdiabetikern die ...
hebliche Senkung der Blu...

Mitarb konnten die von ihnen an Rattenleberschnitten in vitro nachgewiesene Hemmung auf die Ketogenese durch Sulfonylharnstoffe auch an menschlichen Leberschnitten bestätigen Die etwas geringere Wirkung erklärt sich aus der Tatsache daß die Patienten von denen die Leberschnitte stammten während der Operation Glucose erhielten, die Ratten jedoch nüchtern waren

5 *Beeinflussung der Glucagonwirkung*

Von zahlreichen Autoren wurde untersucht ob die Glucagonhyperglykämie beim Stoffwechselgesunden oder Diabetiker durch die Sulfonylharnstoffe abgeschwächt oder aufgehoben wird Übereinstimmend wurde von zahlreichen Untersuchern eine normale Glucagonreaktion nach einmaliger oder längerer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen gefunden (STOTTER u Mitarb 1956 FAJANS u Mitarb, 1956 KIRTLEY u Mitarb 1956 COX u Mitarb 1956a MILLER und CRAIG CONSTAM u Mitarb RECKNAGEL 1956 BUTTERFIELD u Mitarb GORMAN und WEAVER) Eine geringe Abschwächung der Glucaonwirkung wiesen GOLDNER WEISENFELD und HUGHES bei einer gr ß ren Gruppe von Stoff we h

rn jedoch keinen Auswirkung einer ein Effekt völlig unter täglichen Glucagoninjektionen und fand einen gesteigerten Eiweißkatabolismus Gaben von BZ 55 beeinflußten die negative Stickstoffbilanz unter Glucagon jedoch nicht

6 *Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion*

Verschiedene Autoren beschäftigten sich mit der Frage ob die einmalige oder dauernde Gabe von Sulfonylharnstoffen die Urinausscheidung von 17 Ketosteroiden und Corticoiden bei Diabetikern beeinflußt Es konnte jedoch keine Änderung der Steroidausscheidung im Sinne einer signifikanten Zu oder Abnahme festgestellt werden (PFEIFFER SCHÖFFLING und STEIGERWALD 1956 RAUSCH

NSTAM u Mitarb

R 1957 GUTMAN

im Plasma von Diabetikern war nach Sulfonylharnstoffgaben nicht erhöht (RAUSCH STROOMANN und SALER 1957) Ferner wurde der Anstieg der 17 Hydroxycorticoide im Plasma nach ACTH

betikern nach ACTH Gabe einen etwas geringeren Anstieg der 17 Ketosteroidausscheidung im Urin

Aus den Untersuchungen läßt sich der Schluß ziehen daß die Nebennierenrinde durch therapeutische Sulfonylharnstoffdosen nicht signifikant beeinflußt wird

7 *Das Inselsystem von Diabetikern nach Sulfonylharnstofftherapie*

Obwohl es sich hierbei um pathologisch anatomische Befunde handelt seien die bisher an den Langerhansschen Inseln von Diabetikern nach Sulfonylharnstofftherapie erhobenen Befunde in diesem Abschnitt abgehandelt weil sie im Zusammenhang m

schen Interesse

39 mit BZ 55 u

(FERNER und RUNGE 1956b CREUTZFELDT 1956 GEPTS 19 a und b) Das

Ergebnis ist völlig einheitlich Es fanden sich nämlich keine Veränderungen die mit Sicherheit auf die Therapie bezogen werden konnten Die A Zellen waren

fanden sich hyalinisierte Inseln und Inselabschnitte Aus der von Gepts gegenuber unbehandelten Diabetikern gefundenen geringen Haufung von Inselhyalinosen lassen sich bei der beschränkten Zahl der untersuchten Falle keine Ruckschlusse ziehen Die A-B Zellrelation unterschied

betikern nicht mit Sicherheit nachzuweisen Diese Frage ist allerdings sehr schwer zu beantworten da Inselsprossen auch bei unbehandelten Diabetikern haufig

Diabetiker fuhrt

8 Schlußfolgerungen aus den experimentellen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus bei Tier und Mensch

Im großen ganzen stehen die bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern er

Insulinproduktion Als fraglich muß jedoch angesehen werden, ob mit einer einfachen Insulinfreisetzung oder gar dauernden Stimulierung der Insulinsekretion der Wirkungsmechanismus vollstandig erklart werden kann Die Insulinausschuttung spielt möglicherweise nur im akuten Versuch beim gesunden Organismus eine Rolle Beim Diabetiker ist sie schon im akuten Versuch in ihrer Bedeutung umstritten und erst recht während einer Dauertherapie Ein gewichtiges Argument gegen einen verstärkten Insulineffekt als Wirkungsprinzip während der Dauertherapie ist die Tatsache, daß die Gewichtszunahme von Diabetikern, die erfolgreich mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, wesentlich geringer ist als bei Patienten unter Insulinbehandlung (Strauzenberg und Haller) Dieser Unter

schied im Stoffansatz kommt vor allem bei den normal- und übergewichtigen Patienten zum Ausdruck.

Der Ort der Stoffwechselwirkung der Sulfonylharnstoffe ist weniger die Peripherie als die Leber. Beim augenblicklichen Stand der Forschung ist es verfrüht, die als gesichert anzusehende Beeinflussung der Glucoseproduktion der Leber durch die Sulfonylharnstoffe allein mit einer portalen Insulinwirkung zu erklären (MADISON u. Mitarb., 1959, PFEIFFER u. Mitarb. 1959). Es ist jedoch durchaus möglich, daß sich der Fragenkomplex in diesem Sinne löst. Für eine hypothetisch erörterte Komplexbildung zwischen dem Sulfonylharnstoff und dem endogenen Insulin zu einem besonders leberwirksamen Faktor, womit sich der doppelte Effekt auf die B-Zellen und den Leberstoffwechsel zwanglos erklären ließe (CREUTZFELDT u. Mitarb., STRAUZENBERG und HALLER) fehlen bisher Beweise. Es gibt aber zahlreiche Beobachtungen, die für direkte Effekte der Sulfonylharnstoffe auf die Leber sprechen (vgl. S. 62ff., 90ff., 129ff.), die in charakteristischer Weise die Wirkung des endogenen Insulins modifizieren könnten, allerdings eine gewisse Menge endogenen Insulins benötigen, um wirksam zu werden. Bei einem Diabetiker, der auf die Sulfonylharnstofftherapie anspricht, könnte jener beim Gesunden nur zweitrangige hepatische Effekt ganz im Vordergrund stehen. Denn dieser Diabetestyp zeichnet sich durch reichliche Glucoseproduktion seitens der Leber aus, wobei bemerkenswert ist, daß sich die Glucoseabgabe der Leber zumindest beim Altersdiabetiker durch Insulin schlecht hemmen läßt („hepatic insensitive diabetic" nach BEARN, BILLING und SHERLOCK). Entsprechend ist der Blutzuckerabfall nach Sulfonylharnstoffgaben trotz normalen Anstiegs der Plasmainsulinaktivität (PFEIFFER u. Mitarb., 1959, VALLANCE-OWEN u. Mitarb.) beim Diabetiker gegenüber Gesunden stark verzögert und relativ schwach.

Ausgehend von der Tatsache des relativ hohen Pankreasinsulingehaltes und der normalen oder sogar erhöhten Plasmainsulinaktivität beim Altersdiabetiker, ist auch verschiedentlich diskutiert worden (LAZARUS 1957 und andere), daß bei diesem Diabetestyp die Ansprechbarkeit der B-Zellen auf den physiologischen Sekretionsreiz, d. h. den Blutzuckerspiegel, vermindert ist. Das morphologische Substrat hierfür könnten Membranveränderungen sein (LACY und HARTROFT). Die Glucose würde dann erst nach Erreichen eines pathologischen Blutspiegels in die B-Zellen penetrieren und die Insulinsekretion in Gang bringen. Die Sulfonylharnstoffwirkung soll nun darin bestehen, daß die Substanzen die Empfindlichkeit der B-Zelle für den Glucosereiz erhöhen (HASSELBLATT und BRÜDAT, BANDER 1959b) oder die verdickten Membranen für Glucose durchlässiger machen (LACY [illegible]

diabetes reduziert ist. Bei dieser Sachlage ist es schwer vorstellbar, daß der Diabetiker plötzlich unter dem Einfluß der Sulfonylharnstoffe in der Lage sein soll, dauernd vermehrt Insulin zu produzieren.

Trotz zahlreicher experimenteller Daten und mehr oder weniger gut begründeter, meist einseitiger Theorien müssen wir noch eingestehen, daß der Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe im Augenblick nicht befriedigend geklärt ist. Man kann lediglich sagen, daß die Sulfonylharnstoffe auf *verschiedene* Gewebe und Stoffwechselprozesse wirken, wobei enzymatisch ähnliche Prozesse zugrunde liegen dürften, daß es jedoch von den jeweiligen Bedingungen abhängt, ob eine bestimmte Wirkung dominiert. Voraussetzung eines ausreichenden Wirkungseintritts in vivo ist auf alle Fälle eine Mindestmenge an funktionstüchtigen B-Zellen. Als nahezu gesichert kann gelten, daß bei intaktem B-Zellsystem und im akuten Versuch eine

Schließlich wurde noch der Einfluß des D 860 auf die experimentelle Fettleber der Ratte untersucht Kirnberger u Mitarb fanden bei der diätetischen (Eiweißmangelkost) Fettleber eine schwach signifikante lipotrope Wirksamkeit wenn

kam

Mit diesen experimentellen Befunden kann eine echte Leberschutzwirkung der Sulfonylharnstoffe nicht als bewiesen angesehen werden Das besagt jedoch noch nichts über einen möglichen therapeutischen Effekt der Substanzen bei Leber

beim Menschen eine Einwirkung der Sulfonylharnstoffe auf Leberparenchymerkrankungen untersucht Dabei wurde im allgemeinen von der Vorstellung ausgegangen daß die Leberglykogenvermehrung durch die Sulfonylharnstoffe sich günstig für die geschädigte Leber auswirken muß Als erste berichteten Knick und Emrich über günstige Wirkungen von D 860 (3 0 g über 3—6 Wochen) bei 6 Fällen von chronischer Hepatitis und 6 Fällen von Lebercirrhose ohne Diabetes Der Effekt zeigte sich in einem Absinken des Serumbilirubins einer Verbesserung der Serumlabilitätsproben der Serumelektrophorese und des Bromthaleintestes Hypoglykämien traten nicht auf Pfeffer und Mitarb (1958) behandelten 14 Nichtdiabetiker mit akuter 16 mit chronischer Hepatitis und 13 Lebercirrhotiker ohne Diabetes mit BZ 55 (1 0 g täglich über mehrere Wochen) und glauben bei der akuten und chronischen Hepatitis an Hand der Laboratoriumsbefunde und einiger Leberbiopsien eindeutige Behandlungserfolge ablesen zu können

sahen keine sichere Besserung aber auch keine Verschlechterung der ... Hepatitis

von Pfeffer u Mitarb (1958) nicht bestätigt werden ... Diabetes monatelang mit ... ben allerdings ... diabetikern mit ... Diabetiker mit ... 1956 Seidler u Mitarb 1957 Hofstetter und Ramel 1958) keine negativen Effekte der Sulfonylharnstoffe auf den Ablauf der Lebererkrankung feststellen konnten

Lebercirrhose einer Sulfonylharnstoff...

läßt sich im Augenblick wohl lediglich sagen, daß BZ 55 und D 860 selbst auf eine geschädigte Leber nicht toxisch wirken. Gegen eine Verwendung von BZ 55 und D 860 als Therapeutica bei akuten oder chronischen Leberparenchymerkrankun

Gefahr hypoglykämischer Reaktionen.

3. Epilepsie

KOLARIK und MIKULA machten bei der Umstellung eines seit 30 Jahren an großen epileptischen Anfällen leidenden Diabetikers auf BZ 55 (1,5 g täglich) die überraschende Beobachtung, daß die Anfälle völlig sistierten. D 860 hatte einen geringeren Effekt auf die Epilepsie als BZ 55. Diese Beobachtung überrascht nicht angesichts der Tatsache, daß auch andere Harnstoffderivate als Antikonvulsiva bekannt sind. Weitere Untersuchungen erscheinen jedoch angebracht, um zu prüfen, ob das BZ 55 bisher bekannten Mitteln überlegen ist, so daß eine Verwendung als Antiepilepticum trotz der bei dieser Indikation unerwünschten blutzuckersenkenden Wirkung vertretbar ist.

4. Schocktherapie in der Psychiatrie

Bei dieser Indikation wird die (bei den soeben besprochenen Effekten auf nicht diabetische Erkrankungen unerwünschte) blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei Nichtdiabetikern therapeutisch genutzt. In mehreren Untersuchungsreihen wurde gezeigt, daß die kombinierte Gabe von Insulin und BZ 55 (VOELKEL, 1956, VOELKEL u. Mitarb. 1957, BAYREUTHER u. LSECHT 1956

ringer und eine Insulinersparnis von 50% vorhanden. BAYREUTHER fand neben ... daß die Sulfonylharn... nsulinresistent sind. Denn ... Insulinersparnis pro mg ... viduellen Insulinresistenz

glykämietherapie der Psychosen rechtfertigt, ist fraglich. Die Kombinations

sie) wird man jedoch einen Versuch empfehlen können, zusätzlich zum Insulin Sulfonylharnstoffe zu verabreichen.

Bisher noch nicht nachgeprüft sind die Befunde von FROST, der durch BZ 55 über mehrere Wochen (1,5 g täglich) ohne gleichzeitige Insulingaben bei 45 von 60 Schizophrenen eine gute Beeinflussung der Psychosen sah und besonders auf den euphorisierenden und antihalluzinatorischen Effekt hinwies. Dabei kam es nicht zu Blutzuckersenkungen. Daher ist der Wirkungsmechanismus bei der Behandlungsserie von FROST zunächst unklar.

Über einen günstigen Effekt des D 860 auf die *Angina pectoris* auch von Nichtdiabetikern wurde bereits oben berichtet (vgl. S. 111).

Schließlich wurde noch der Einfluß des D 860 auf die experimentelle Fettleber der Ratte untersucht Kirnberger u Mitarb fanden bei der diatetischen (Ei

... it wenn
old be
r Ratte

wobei es gleichzeitig zur Beeinflussung einiger histochemischer Fermentreaktionen kam

Mit diesen experimentellen Befunden kann eine echte Leberschutzwirkung der Sulfonylharnstoffe nicht als bewiesen angesehen werden Das besagt jedoch noch nichts uber einen moglichen therapeutischen Effekt der Substanzen bei Leberparenchymerkrankungen des Menschen da bekanntlich bisher fur eine experimentelle Prufung kein tierexperimentelles Modell der menschlichen Hepatitis und Lebercirrhose zur Verfugung steht Immerhin laßt sich aus den erwahnten experimentellen Untersuchungen ablesen daß die Sulfonylharnstoffe zumindest keine leberschadigende Wirkung besitzen womit die oben erwahnten klinischen Beob

en Autoren auch
Leberparenchym
Vorstellung aus

gegangen daß die Leberglykogenvermehrung durch die Sulfonylharnstoffe sich gunstig fur die geschadigte Leber auswirken muß Als erste berichteten Knick und Embich uber gunstige Wirkungen von D 860 (3 0 g uber 3—6 Wochen) bei 6 Fallen von chronischer Hepatitis und 6 Fallen von Lebercirrhose ohne Diabetes Der Effekt zeigte sich in einem Absinken des Serumbilirubins einer Verbesserung der Serumlabilitatsproben der Serumelektrophorese und des Bromthaleintestes Hypoglykamien traten nicht auf Pfeffer und Mitarb (1958) behandelten 14 Nichtdiabetiker mit akuter 16 mit chronischer Hepatitis und 13 Lebercirrhotiker ohne Diabetes mit BZ 55 (*1 0 g taglich uber mehrere Wochen*) und glauben bei der akuten und chronischen Hepatitis an Hand der Laboratoriumsbefunde und einiger Leberbiopsien eindeutige Behandlungserfolge ablesen zu konnen Bei den Lebercirrhosen fehlte ein sicherer Effekt Bei 7 Patienten kam es zu nachtlichen Hypoglykamien Magyar u Mitarb (1957) behandelten 9 Patienten mit chronischer Hepatitis (davon 2 Diabetiker) und 3 Lebercirrhotiker (davon 1 Diabetiker) 10 Tage lang mit BZ 55 (beginnend mit 2 5 g dann 1 0 g taglich) Se

nur um 4 Tage kurzere Behandlungszeit gegenuber einer gleichgroßen Kontrollgruppe

bei 10 Diabetikern mit Lebercirrhose die wegen ihres Diabetes monatelang mit D 860 behandelt wurden keine Besserung der Leberfunktionsproben allerdings auch keine Verschlechterungen Da auch andere Autoren die bei Diabetikern mit akuter Hepatitis die Sulfonylharnstofftherapie fortfuhrten oder Diabetiker mit Lebercirrhose einer Sulfonylharnstofftherapie unterzogen (Dolger 1956 Seidler u Mitarb 1957 Hofstetter und Ramel 1958) keine negativen Effekte der Sulfonylharnstoffe auf den Ablauf der Lebererkrankung feststellen konnten

läßt sich im Augenblick wohl lediglich sagen, daß BZ 55 und D 860 selbst auf eine geschädigte Leber nicht toxisch wirken Gegen eine Verwendung von BZ 55 und D 860 als Therapeutica bei akuten oder chronischen Leberparenchymerkrankun

[illegible]

Gefahr hypoglykämischer Reaktionen

3 Epilepsie

KOLARIK und MIKULA machten bei der Umstellung eines seit 30 Jahren an großen epileptischen Anfällen leidenden Diabetikers auf BZ 55 (1 5 g täglich) die überraschende Beobachtung, daß die Anfälle völlig sistierten D 860 hatte einen geringeren Effekt auf die Epilepsie als BZ 55 Diese Beobachtung überrascht nicht angesichts der Tatsache, daß auch andere Harnstoffderivate als Antikonvulsiva bekannt sind Weitere Untersuchungen erscheinen jedoch angebracht um zu prüfen, ob das BZ 55 bisher bekannten Mitteln überlegen ist so daß eine Verwendung als Antiepilepticum trotz der bei dieser Indikation unerwünschten blutzuckersenkenden Wirkung vertretbar ist

4 Schocktherapie in der Psychiatrie

[illegible]

ringer und eine Insulinersparnis von 50% vorhanden BAYREUTHER fand neben ... ß die Sulfonylharn... resistent sind Denn ... linersparnis pro mg ... den Insulinresistenz

[illegible]

sie) wird man jedoch einen Versuch empfehlen können zusätzlich zum Insulin Sulfonylharnstoffe zu verabreichen

Bisher noch nicht nachgeprüft sind die Befunde von FROST der durch BZ 55 über mehrere Wochen (1,5 g täglich) ohne gleichzeitige Insulingaben bei 45 von 60 Schizophrenen eine gute Beeinflussung der Psychosen sah und besonders auf den euphorisierenden und antihalluzinatorischen Effekt hinwies Dabei kam es nicht zu Blutzuckersenkungen Daher ist der Wirkungsmechanismus bei der Behandlungsserie von FROST zunächst unklar

Über einen günstigen Effekt des D 860 auf die *Angina pectoris* auch von Nichtdiabetikern wurde bereits oben berichtet (vgl S 111)

IV. Andere klinisch geprüfte Sulfonylharnstoffe

Zum Abschluß der Besprechung der blutzuckersenkenden Sulfonamidderivate ist auf einige weitere Sulfonylharnstoffe einzugehen die klinisch geprüft wurden und sich bereits im Handel befinden wie das K 386 und das Chlorpropamid oder wegen ihrer Nebenwirkungen wieder zurückgezogen wurden wie das Metahexamid Wie aus dem Kapitel über Struktur und Wirksamkeit hervorgeht (vgl S 48) sind zahlreiche Verbindungen synthetisiert worden die eine gleiche oder sogar noch bessere blutzuckersenkende Wirkung als das BZ 55 und D 860 haben Theoretisch wäre es möglich noch zahlreiche weitere Sulfonylharnstoffverbindungen bei Diabetikern praktisch zu erproben

Hiergegen müssen jedoch ernste Bedenken vorgebracht werden Das Wirkungsprinzip der ganzen Stoffgruppe ist mit großer Wahrscheinlichkeit das gleiche nämlich ein Angriffspunkt an den B Zellen und eine Beeinflussung verschiedener Enzymreaktionen insbesondere in der Leber Eine unbegrenzte Wirkungssteigerung durch Erhöhung der Dosis ist nicht möglich, da eine lineare Dosiswirkungsbeziehung nur in einem engen Bereich vorhanden ist Es ist daher noch keineswegs ein Vorteil wenn einige Substanzen schon bei einer geringeren Dosis den gleichen und ausnahmsweise auch einen etwas besseren antidiabetischen Effekt wie BZ 55 und D 860 haben Denn das wird entweder durch eine längere Halbwertzeit oder eine besondere Affinität zum Wirkort also der B Zelle und/oder der Leberzelle erreicht In beiden Fällen nimmt die Gefahr der Nebenwirkungen zu und zwar weil entweder die Ausscheidung verzögert oder die Gewebsbindung größer ist und damit die allgemeine Toxicität steigt oder weil eine stärkere Beeinflussung der B Zellen und der Leber hier spezifische Schäden (Erschöpfung der Insulinproduktion s S 82 bzw Leberzellveränderungen) verursachen kann Der gemessen an diesem Risiko gering wiegende Vorteil einer niedrigeren Dosierung und selbst die Tatsache einer Wirksamkeit bei einigen wenigen Patienten die auf D 860 überhaupt nicht oder nur unvollständig ansprechen rechtfertigt u E kaum eine uferlose Vermehrung des Arzneimittelschatzes um weitere Sulfonylharnstoffderivate Denn es besteht leider die Gefahr daß neue Substanzen nicht mehr so gründlich geprüft werden wie es bei den ersten der Fall war Sodann werden die wirksameren und nach den bisherigen Erfahrungen auch gefährlicheren Verbindungen nicht nur bei den wenigen Patienten angewandt werden deren Diabetes lediglich durch sie kompensiert werden kann sondern es werden darüber hinaus die vielen Diabetiker damit behandelt werden die auch auf das weniger wirksame D 860 befriedigend ansprechen Damit könnte der Schaden der bei den zahlreichen überflüssigerweise mit den wirksameren Präparaten behandelten Diabetikern sehr leicht den Vorteil den sie für wenige Patienten besitzen mögen überwiegen Nach dem Prinzip des Nil Nocere sollte man daher auf Grund der guten Erfahrungen die vor allem mit dem zwar am schwächsten wirksamen aber auf jeden Fall ungefährlichsten Sulfonylharnstoff gemacht wurden grundsätzlich versuchen mit diesem Präparat auszukommen Das ist nach übereinstimmender Auffassung das D 860 Diese Substanz sollte daher ein Maßstab hinsichtlich Sicherheit für alle weiteren Sulfonylharnstoffpräparate sein Läßt sich mit D 860 kein Effekt erzielen kann unter Umständen zum BZ 55 übergegangen werden und erst an dritter Stelle kämen neuere Sulfonylharnstoffe in Frage

Wenn weitere Sulfonylharnstoffe in die Praxis eingeführt werden um auch anderen Patienten diese Therapieform zugänglich zu machen muß man sich darüber klar sein daß entsprechend dem Wirkungsprinzip dieser Substanzen der Patientenkreis immer begrenzt sein wird auf diejenigen mit endogenen Insulinreserven und daß man bei der Verwendung wirksamerer Verbindungen Gefahr

läuft, aus dem Bereich der β-cytotropen in den Bereich der β-cytotoxischen Substanzen zu geraten (vgl. S. 85f). Ein echter Fortschritt in der oralen Diabetestherapie ist im Augenblick eigentlich überhaupt nicht von neuen Sulfonylharnstoffen, sondern nur von Substanzen mit einem anderen Wirkungsprinzip zu erwarten.

Die Besprechung der außer BZ 55 und D 860 klinisch und experimentell erprobten Sulfonylharnstoffe soll entsprechend diesen Überlegungen auf einen summarischen Vergleich der Wirksamkeit, des Wirkungsprinzips und der Nebenwirkungen beschränkt werden.

a) 1-Cyclohexyl-3-p-Tolylsulfonylharnstoff (K 386)

Nur kurzer Erwähnung bedarf das K 386, b[illegible] lediglich der Butyl-Rest des D 860 durch einen Cyclohex[illegible] [illegible] 7, S. 52). Das Präparat hat [illegible] besitzt eine sehr geringe [illegible] blutzuckersenken[illegible] wirken als [illegible] 1957). Die pharmakologischen Prüfungen erfolgten bei d[illegible] Firma Carlo Erba in Mailand, die das Präparat in Italien in den Handel gebracht hat. Die klinischen Prüfungen von Jacobs u. Mitarb. (1957), Angeli und Albertini sowie Morsiani und Serravalli ergaben eine gute antidiabetische Wirkung mit sehr geringer Toxicität. Die Behandlungsergebnisse, die Indikationen und die Seltenheit der Nebenwirkungen entsprechen etwa denen des D 860, wie Morsiani und Serravalli auf Grund ihrer Beobachtungen an 106 Diabetikern feststellten. Angeli und Albertini beschrieben unter 72 mit K 386 behandelten Patienten ein urticarielles Exanthem. Der Wirkungsmechanismus des K 386 dürfte sich nicht von dem der ausführlich besprochenen Sulfonylharnstoffe unterscheiden.

b) N-Propyl-3-p-Chlor-benzolsulfonylharnstoff (Chlorpropamid, P 607)

Ein bereits sehr umfangreiches Schrifttum liegt über Chlorpropamid vor, das inzwischen in den USA im Handel ist (Formel s. Tab. 7, S. 52). Infolge der Chlorsubstitution am Benzolring fehlen auch dieser Substanz bakteriostatische Eigenschaften.

1. *Bestimmungsmethode, Verteilung, Ausscheidung bei Tier und Mensch*

Zur Bestimmung im Serum bewährte sich eine Modifikation der von Spingler für D 860 entwickelten Methode (Root, Sigal und Anderson 1959) sowie eine von Toolan und Wagner angegebene Methode mit Messung der UV-Absorption bei 232,5 nm. Die Verfahren sind nicht für die Bestimmung im Urin geeignet. Es wurden daher auch Untersuchungen über die Halbwertzeit und Ausscheidung mit S^{35} markiertem Chlorpropamid bei Tieren (Schneider u. Mitarb.) und Menschen (Johnson u. Mitarb.) unternommen. *Die Resorption aus dem Darmtrakt* erfolgt rasch. Die Ausscheidung findet praktisch nur durch die Nieren statt. Ein Abbau der Substanzen konnte bisher nur für den Hund nachgewiesen werden (Root, 1959). Bei dieser Species wird nur ein Drittel der verabreichten Chlorpropamidmenge unverändert ausgeschieden. Etwa 40% erscheint als p-Chlorbenzolsulfonylharnstoff und bei weiteren 16–24% ist auch der Harnstoffrest abgespalten. Bei Kaninchen werden 80–95% des Chlorpropamid unverändert ausgeschieden (Root, 1959). Der Mensch scheidet nach Johnson u. Mitarb. Chlorpropamid größtenteils unverändert aus, während Root (1959) auch für den M[illegible] unidentifizierte Metaboliten annimm[illegible]
nach einmaliger G[illegible]
nach 24 Std [illegible]

Anderson 1959 Schneider u Mitarb) Die Halbwertzeit des Chlorpropamid beim Menschen wird mit durchschnittlich 35 Std angegeben (Johnson u Mitarb Forsham u Mitarb Knauff u Mitarb, 1959a Stowers u Mitarb 1959 West und Johnson) Nach Johnson u Mitarb die mit S^{35} markiertem Chlorpropamid arbeiteten gilt diese ungefähr dem BZ 55 entsprechende Halbwertzeit beim Menschen aber nur fur etwa 80% des verabfolgten Chlorpropamid Eine weitere Fraktion wird wesentlich langsamer ausgeschieden (etwa 16 Tage lang) Die Autoren lassen offen ob es sich dabei um einen bisher nicht identifizierten Metaboliten des Chlorpropamid handelt oder ob die langsam ausgeschiedene Komponente einer sehr fest an das Serumprotein gebundenen Fraktion entspricht Denn sie konnten *eine sehr feste Eiweißbindung der Substanz nachweisen* Nach 48stundiger Dialyse waren 5—13% des in vivo oder in vitro zugesetzten Chlorpropamid noch an das Serumprotein gebunden Bei steigender Chlorpropamidkonzentration nahm die absolute Menge gebundener Substanz zu Auch Fsmann u Mitarb sowie Carlozzi u Mitarb betonen die lange Zeit, die zur vollstandigen Elimination des *Chlorpropamid notwendig ist (8—14 Tage)*

Der Verteilungsraum des Chlorpropamid beim Menschen betragt nur 10—13 l (Stowers u Mitarb 1959 Johnson u Mitarb) und entspricht damit dem des D 860

Die fur eine erfolgreiche Dauerbehandlung mit Chlorpropamid notwendigen Plasmaspiegel betragen durchschnittlich 10—20 mg %. Die tatsächlich gefundenen Werte lagen zwischen 2 5 und 32 mg % (Fsmann u Mitarb Stowers u Mitarb 1959 Beaser 1959 Hadley u Mitarb) Carlozzi u Mitarb stellten fest daß mit Dosen unter 100 mg Chlorpropamid taglich ein wirksamer Plasmaspiegel nicht aufrechterhalten werden kann bei 250 mg täglich liegt er bei 10 mg % bei 500 mg taglich bei 18 mg % und bei 1 0 g taglich bei 32 mg %. Damit besteht fur Chlorpropamid zumindest bei hoheren Dosen beim Menschen die Gefahr der Kumulierung Beim Hund ist das erst bei Dosen uber 50 mg/kg der Fall (Schneider u Mitarb)

2 Toxicitat akute Blutzuckersenkung und Wirkungsmechanismus

Toxicitatsversuche wurden an Mausen Ratten Katzen Hunden und Rhesusaffen ausgefuhrt (Root Sigal und Anderson 1959 Schneider u Mitarb Bander 1959a) Übereinstimmend wurde eine großere Toxicitat als fur BZ 55 und D 860 gefunden Die DL_{50} fur die Maus betragt bei oraler Gabe nach Schneider u Mitarb 1 7 g/kg nach Root Sigal und Anderson (1959) nur 0 7 g/kg fur die Ratte nach Schneider u Mitarb 2 4 g/kg nach Root Sigal und Anderson *(1959) nur 0 9 g/kg oral Schneider u Mitarb sowie Root Sigal und Anderson* fanden bei chronischen Toxicitatsversuchen keine pathologischen Organveranderungen Lediglich beim pankreatektomierten Hund kam es nach chronischer Chlorpropamidgabe zu starken intestinalen Blutungen infolge Abfall des Prothrombinwertes bei allgemeiner Leberschadigung (Root Sigal und Anderson 1959) wie es auch fur D 860 und BZ 55 beschrieben wurde (vgl S 58) Bander (1959a) sah jedoch bei Ratten die 250 mg/kg Chlorpropamid taglich und mehr erhielten sowie bei Hunden bei 10 und 50 mg/kg Chlorpropamid taglich Verfettungen und degenerative Veranderungen an Leber und Niere Ein Teil der Tiere von Bander starb bei diesen Dosen die in den chronischen Versuchen von Schneider u Mitarb sowie Root Sigal und Anderson abgesehen von einer Hemmung des Wachstums bei Ratten gut toleriert wurden Diese Diskrepanz kann mit einem anderen Tierstamm oder der Applikationsform der Substanz (Sondenfutterung bei Bander Zusatz zum Futter bei Schneider u Mitarb sowie Root Sigal und Anderson) zusammenhangen obwohl diese Erklarung wenig befriedigt

[illegible]

bei gleicher Dosis D 860 und Chlorpropamid eine etwa gleich starke maximale [illegible]

[illegible] Gabe 1 [illegible] so stark [illegible]

jedoch auf einer etwas besseren Absorption dieser Substanz aus dem Darm zu beruhen wodurch höhere Plasmaspiegel erreicht werden (WEST und CAMPBELL WEST und JOHNSON, KNAUFF u Mitarb 1959a) Denn bei intravenöser Gabe ist die Blutzuckersenkung von Chlorpropamid und D 860 bei gleicher Dosis gleich (CRAIG u Mitarb 1959a KNAUFF u Mitarb 1959a WEST und CAMPBELL WEST und JOHNSON) TORNOW u Mitarb fanden sogar bei Diabetikern nach oraler Gabe von 1 0 g D 860 oder Chlorpropamid eine nahezu gleichwertige Blutzuckersenkung Die in verschiedenen klinischen Berichten hervorgehobene stärkere Wirksamkeit des Chlorpropamid bei der Dauertherapie muß also im wesentlichen mit der verzögerten Ausscheidung und/oder der stärkeren Eiweiß und Gewebsbindung zusammenhängen

Der *Wirkungsmechanismus* des Chlorpropamid unterscheidet sich nicht von dem des BZ 55 und D 860 soweit aus den nicht sehr zahlreichen vorliegenden Untersuchungen zu ersehen ist So fanden SCHNEIDER u Mitarb bei Ratten eine Degranulation der B Zellen nach mehrtägiger Gabe von Chlorpropamid eine signifikante Zunahme des Leberglykogens 2 Std nach Chlorpropamidapplikation schwere Hypoglykämien bei adrenalektomierten normale Blutzuckersenkung bei hepatektomierten und Wirkungslosigkeit bei alloxandiabetischen Tieren Auch die Insulin und Glucosetoleranz von Hunden war nach 1jähriger Behandlung mit 15–100 mg/kg Chlorpropamid nicht signifikant verändert BANDER (1959a) beschrieb jedoch für Hunde und Ratten nach mehrwöchiger Chlorpropamidapplikation eine diabetische Glucosetoleranz ROOT SIGAL und ANDERSON (1959) fanden bei pankreaslosen Hunden und schwer alloxandiabetischen Kaninchen 18 Std nach der letzten Insulindosis einen deutlichen blutzuckersenkenden Effekt des Ch[illegible] bekannt GRA[illegible] elschwer allox[illegible] Mitarb (1959) erzeugten in vitro mit Chlorpropamid dieselben Effekte auf die Ketogenese von Leberschnitten sowie auf die Glucoseoxydation und Lipogenese von Fettgewebe wie mit D 860 (vgl S 62 und 64) FOA u Mitarb (1959) vermißten nach Injektion von 5 mg/kg Chlorpropamid in die Pankreasarterie eine signifikante Blutzuckersenkung fanden dagegen nach Injektion höherer Dosen (50 mg/kg) in die Femoralarterie einen nicht insulinähnlichen Abfall von Glucose Pyruvat und Lactat worin sie einen Hinweis auf eine herabgesetzte Glucoseproduktion der Leber sehen

Auch beim Menschen scheinen keine grundsätzlichen Unterschiede zum BZ 55 und D 860 hinsichtlich des Wirkungsmechanismus zu bestehen So war Chlorpropamid bei totalpankreatektomierten Menschen unwirksam FORSHAM u Mitarb)

Auch bei jugendlichen Patienten mit typischem Insulinmangeldiabetes ließ sich kein Effekt nachweisen (LOWENTHAL u. Mitarb.; HEINSEN; DEHN u. HAGEN 1958). Bei Fällen mit abnorm hohem Insulinbedarf (über 80 E) ließ sich jedoch eine gewisse Insulineinsparung mit Chlorpropamid erreichen (DOBSON u. Mitarb. 1959a). Auch diese Beobachtung entspricht den mit D 860 gemachten Erfahrungen (vgl. S. 105).

3. Dauertherapie und Nebenwirkungen

Recht einheitlich wird von den klinischen Prüfern die stärkere Wirksamkeit des Chlorpropamid bei der Dauerbehandlung von Zuckerkranken hervorgehoben (MURRAY u. Mitarb.; FORSHAM u. Mitarb.; HEINSEN u. Mitarb. 1958; KNAUFF u. Mitarb. 1959a; SUGAR u. Mitarb.; BLOCH und LENHARDT; TORNOW u. Mitarb.; STEWART u. Mitarb. 1959). Die Patientengruppe, die auf Chlorpropamid anspricht, ist freilich die gleiche, die erfolgreich mit D 860 und BZ 55 zu behandeln ist. Die täglichen Erhaltungsdosen liegen jedoch mit 0,125—0,5 g (selten bis 1,0 g) deutlich niedriger. Eine 2malige Gabe ist überhaupt nicht notwendig. Daraus ergibt sich, daß die starke Wirksamkeit durch den konstanter gehaltenen Plasmaspiegel bedingt ist. Besonders interessant ist die Frage, ob Patienten, die von vornherein nur ungenügend auf D 860 ansprechen oder als Sekundärversager die Ansprechbarkeit auf diese Substanz verloren haben, mit Chlorpropamid zu behandeln sind. UNGER, MADISON und CARTER (1959) hatten nur bei 12% der ungenügend auf D 860 reagierenden Patienten einen befriedigenden Einstellungserfolg mit Chlorpropamid. LEE u. Mitarb. erzielten dagegen bei 11 von 12 Diabetikern, die mit D 860 ungenügend kompensiert waren, mit Chlorpropamid eine gute Einstellung. CAMPBELL (1959) gelang das gleiche bei 24 derartigen Patienten. SUGAR u. Mitarb. konnten 20 von 31 D 860-Sekundärversagerfälle erfolgreich mit Chlorpropamid behandeln. Auch TORNOW u. Mitarb. hatten einige Behandlungserfolge beim Sekundärversagen der D 860-Therapie oder bei von vornherein mit D 860 schlecht kontrollierten Patienten. Im ganzen gesehen dürfte die Patientengruppe, die nur auf Chlorpropamid anspricht, jedoch nicht allzu groß sein, da ja auch das Sekundärversagen der D 860-Therapie relativ selten ist (vgl. S. 107).

Von entscheidender Bedeutung sind die Nebenwirkungen des Chlorpropamid. Denn von ihnen hängt es ab, in welchem Ausmaß ein Übergang von D 860 auf diese wirksamere Substanz zu verantworten ist. Vergleichsweise zum D 860, aber auch zum BZ 55 sind diese Nebenwirkungen wesentlich häufiger und schwerer. Man kann hier nicht von absoluten Zahlen ausgehen, weil die Gesamtzahl der mit Chlorpropamid behandelten Patienten noch nicht sehr groß ist. Die häufigsten, aber ungefährlichsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen (Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Brechreiz). Sie traten unter 215 Patienten von BLOCH und LENHARDT in 10,7% auf und verschwanden in den meisten, aber keineswegs allen Fällen bei Reduktion der Dosis. Hautreaktionen kommen etwa so häufig wie nach BZ 55 vor (3,5% der 215 Fälle von BLOCH und LENHARDT). Ein Fall von Dermatitis exfoliativa wurde von STEWART u. Mitarb. (1959) beschrieben. CAMPBELL (1960) sah einen Fall von Photoallergie. Der gleiche Autor beobachtete auch eine Pancytopenie nach Chlorpropamid. Eine Leukopenie wurde bisher nur einmal gesehen (SUGAR u. Mitarb. 1959). Bemerkenswert häufig kommt es zu hypoglykämischen Reaktionen, was bei der Neigung zur Kumulation bei höherer Dosierung verständlich ist und eine sorgfältige individuelle Einstellung erforderlich macht. LEE u. Mitarb. sahen unter 32 Patienten 8mal, TORNOW u. Mitarb. unter 33 Fällen 3mal hypoglykämische Symptome. STEWART u. Mitarb. (1959) beobachteten unter 50 Patienten 5mal Blutzuckerwerte zwischen 45 und 60 mg% ohne daß subjektive Zeichen von Hypoglykämien auftraten. Eine 66jährige Patientin von STEWART u. Mitarb. hatte ohne besondere Symptome sogar einen Blutzuckerwert von

42 mg %, wenige Tage später wurde sie tot zu Hause aufgefunden Eine Autopsie fand nicht statt COATES und ROBBINS beobachteten bei einer 88jährigen Patientin

b

n

Sodann werden von den meisten Autoren als relativ häufige Nebenwirkungen Störungen der Koordination Blutzuckerwerten einherzu uf das *zentrale Nervensystem*

Schließlich sind nach Chlorpropamid inzwischen eine ganze Reihe von Fällen mit *cholostatischer Hepatose* beschrieben worden also jener als Idiosynkrasie auf gefaßten Form der Leberschädigung die als Salvarsan Frühikterus sowie nach Gaben von Methyltestosteron und vor allem von Chlorpromazin (Megaphen) gut bekannt ist Die Intensität dieses biochemisch als Verschlußikterus imponieren

Chlorpropamid, so daß die Vermeidung hoherer Dosen offensichtlich nicht vor dieser ernsten Komplikation bewahrt Die Gesamtzahl der bisher beobachteten Ikterusfälle ist schwer zu schätzen HAMFF beobachtete unter 20 behandelten Fällen 3mal PALMAS unter 110 Fällen 4mal BROWN u Mitarb (1959) unter 49 Fällen 3mal einen Ikterus Andere Autoren sahen nur Einzelfälle Immerhin ist die Komplikation so charakteristisch für die Chlorpropamidtherapie daß eine wöchentliche Kontrolle der alkalischen Serumphosphatase die ja bei der cholo statischen Hepatose oft vor dem Bilirubin ansteigt zumindest in den ersten 8 Wochen der Chlorpropamidbehandlung dringend zu empfehlen ist weil die

Mitarb, BLOCH und LENHARDT) Über Erscheinungen die dem Antabuseffekt gleichen klagten spontan 11% der 215 Patienten von BLOCH und LENHARDT SIGNORELLI und POSA fanden eine Alkoholintoleranz in 8 von 23 Fällen Nach Alkoholbelastung ließen sich jedoch bei allen Patienten typische Nebenerscheinungen erzeugen

angenommen daß viele jedoch keineswegs

Chlorpropamid tatsächlich mit einer zu hohen Toxicität erkauft wird Wenn die

Nebenwirkungen bei niedrigen Do...

Ersatz der als sicher bekannten Sulfonylharnstoffe verwandt werden, sondern

u Mitarb (1958) berichtet

c) N-(3-amino-1-Methylbenzolsulfonyl)-N'-Cyclohexylharnstoff (Metahexamid)

1 Bestimmungsmethoden, Verteilung, Ausscheidung bei Tier und Mensch

Zur Bestimmung des Metahexamid eignet sich die Methode von BRATTON und MARSHALL oder eine Modifikation dieser Methode (FORIST 1959) Die Resorption

Die Halbwertzeit beim Menschen wird von verschiedenen Autoren unter

letztlich aber nur von diesen aus Ruckschlusse statthaft sind Auf jeden Fall ist die *Halbwertzeit langer als die des D 860 und deutlich kurzer als die des BZ 55 und* Chlorpropamid SILVER u Mitarb (1959) fanden bei Gesunden eine durchschnittliche Halbwertzeit von $5^1/_2$ Std, bei Diabetikern eine von 10 Std, GRANVILLE GROSSMAN u Mitarb bei Gesunden durchschnittlich 10, bei Diabetikern 26 Std ... DISCHER errechneten nach i v -Gabe von ... Halbwertzeit von 7–9 Std fur Gesunde ... 1 (MORGENSTERN und GARRETT, WEST und ... 26 Std (KNAUFF u Mitarb 1959b) etwas ... Tatsache, daß nach ein... ich ... den ... wurden (CREUTZFELDT, ANDREU KERN und DISCHER) Bei ...

wurde mit 12,7% des Körpergewichts bestimmt (GRANVILLE GROSSMAN u. Mitarb.), die Clearance mit 10 ml Plasma/min (CREUTZFELDT, ANDREI, KERN und DISCHER). Die während einer Dauertherapie mit 100–200 mg Metahexamid täglich gefundenen Plasmaspiegel betragen 3–4 mg-% im Laufe des Tages (HAMWI u. Mitarb.; GRANVILLE GROSSMAN u. Mitarb.; CREUTZFELDT, ANDREI, KERN und DISCHER), morgens vor der Tablettengabe aber häufig nur 1–2 mg-%. Damit erreichen sie nur 1/4 der von den anderen Sulfonylharnstoffen bekannten Durchschnittswerte.

2. *Toxicität, akute Blutzuckersenkung und Wirkungsmechanismus*

Es wurden über Toxicitätsversuche bei Mäusen, Ratten und Hunden berichtet (ROOT, ANDERSON und WELLES). Die akute Toxicität ist wesentlich geringer als die von Chlorpropamid (die DL 50 bei oraler Gabe beträgt für Mäuse 1,3 g/kg, für Ratten 1,4/kg). Bei chronischen Fütterungsversuchen konnten ROOT, ANDERSON und WELLES bei Ratten, Kaninchen und Hunden keine Organveränderungen feststellen. Bei Hunden traten jedoch bei Dosen über 10 mg/kg Anorexien und in deren Gefolge Leberverfettungen auf. Bei pankreatektomierten, insulinierten Hunden kam es nach chronischer Gabe von Metahexamid genauso wie nach den übrigen Sulfonylharnstoffen zur Verlängerung der Prothrombinzeit und schweren intestinalen Blutungen (ROOT, ANDERSON und WELLES). Eine Erklärung der von BANDER (1959a) schon bei normalen Ratten und Hunden bei den gleichen Metahexamid-Dosen gefundenen Leberverfettungen, nephrotischen Veränderungen und häufigen Todesfälle allein mit der Applikation der Substanz mittels Sonde bzw. mit der Verwendung anderer Tierstämme befriedigt nicht ganz, da gleichartige Toxicitätsversuche dieses Autors mit D 860 völlig negativ verliefen.

Die *blutzuckersenkende* Wirkung des Metahexamids im akuten Versuch ist verglichen mit der der bisher besprochenen Sulfonylharnstoffe wesentlich stärker. So ergab sich bei Ratten für die gleiche Dosis eine 4mal stärkere Blutzuckersenkung mit Metahexamid als mit D 860. Bei Hunden genügte 1/3 des für Chlorpropamid erforderlichen Plasmaspiegels, um die gleiche Blutzuckersenkung zu erzeugen (ROOT, ANDERSON und WELLES). Auch bei Menschen zeigte sich eine eindeutig stärkere Wirksamkeit. Bei i.v. Injektion fanden WEST und JOHNSON Metahexamid 3–4mal wirksamer als D 860. CREUTZFELDT, ANDREI, KERN und DISCHER bestimmten den blutzuckersenkenden Schwellenwert von Metahexamid und D 860 und fanden eine Relation von 1 : 5; ein entsprechendes Verhältnis ergab sich auch beim Vergleich der für eine Blutzuckersenkung notwendigen Plasmaspiegel. KNAUFF u. Mitarb. (1959b) fanden, daß Metahexamid gemessen am Blutspiegel 4mal wirksamer als D 860 und Chlorpropamid ist und gemessen an der zur Erzeugung einer Blutzuckersenkung beim Gesunden erforderlichen oralen Dosis sogar 15mal wirksamer als D 860.

Das Neue am Metahexamid ist somit, daß es auch im akuten Versuch bei Tier und Mensch wesentlich blutzuckeraktiver als die bisher besprochenen Sulfonylharnstoffe ist. Eine längere Halbwertzeit oder eine festere Gewebsbindung spielt dabei keine Rolle. Die Substanz scheint vielmehr eine höhere Spezifität zu besitzen, wobei freilich offenbleiben muß, worin diese besteht, weil der genaue Wirkungsmechanismus der ganzen Stoffgruppe ja noch nicht endgültig geklärt ist.

Die orientierenden Untersuchungen zum *Wirkungsmechanismus* des Metahexamid ergaben keinerlei Unterschiede zu den mit anderen Sulfonylharnstoffen erhaltenen Ergebnissen. So fanden sich eine Leberglykogenzunahme bei fastenden Ratten (ROOT, ANDERSON und WELLES; CREUTZFELDT, ANDREI, KERN und DISCHER), eine Degranulierung der B-Zellen bei Ratten (CREUTZFELDT, ANDREI, KERN und DISCHER), ein Anstieg der Plasmainsulinaktivität bei Menschen und Ratten (PFEIFFER u. Mitarb. 1959b) und eine Potenzierung der Insulinwirkung

beim pankreaslosen Hund (ROOT, ANDERSON und WELLES) *Bei Diabetikern blieb*

3 *Dauertherapie und Nebenwirkungen*

Die im akuten Versuch beim Menschen eindeutige Überlegenheit des Meta

schnittlichen Bedarf von 1,0 g D 860, 250 mg Chlorpropamid und 50 mg Metahexamid bei diesen Patienten SILVER u Mitarb (1959) konnten ihre Patienten mit einer Metahexamiddosis einstellen, die $^1/_{10}$–$^1/_{20}$ der vorher notwendigen D 860 Dosis betrug Diese Erfahrungen stimmen mit denjenigen zahlreicher anderer Autoren überein, die ihre Ergebnisse nicht mehr veröffentlichten, weil die klinische Prüfung abgebrochen wurde Die von DOBSON u Mitarb (1959) sowie HAMWI u Mitarb angegebenen Erhaltungsdosen von 200–300 mg/Tag liegen *demgegenüber ungewöhnlich hoch*

Abgesehen von diesen Dosisunterschieden, die an sich noch keinen besonderen Vorteil darstellen, weil es letztlich gleichgültig ist, wie groß die einzunehmende Tablette ist, gelang es einzelnen Autoren auch, Patienten auf Metahexamid einzu

SILVER u Mitarb) mitgeteilt Die Hautreaktionen sind nicht häufiger als bei

nur zum Ansteigen der alkalischen Serumphosphatase (WELLER u Mitarb 1959, SILVER u Mitarb *HAMWI u Mitarb*) bzw zu anikterischen Pericholangitiden (DREY u Mitarb), teilweise jedoch zum manifesten Ikterus Diese Ikterusfälle wiesen vereinzelt die biochemischen und histologischen Zeichen der cholostatischen Hepatose auf (GRANVILLE GROSSMAN u Mitarb) wie beim Chlorpropamid,

Ipromacid (Marsilid) (POPPER

gungen treten bei Tagesdosen über 200 mg häufiger auf (4,4%) als bei niedrigen Dosen (0,5%) (POLLEN u Mitarb) Dennoch muß man es als konsequent und begrüßenswert bezeichnen, daß die weitere Prüfung des Metahexamid wegen dieser Leberbefunde abgebrochen wurde *Denn der Vorteil der kleinen Tabletten oder*

ganzen zu 99 Ikterusfällen (darunter 5 Todesfälle an akuter Leberdystrophie) gekommen ist, also in 1,3%. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um eine hepatocelluläre Schädigung, bei einem Teil jedoch um eine cholostatische Hepatose.

Guanidin und Guanidinderivate

Während man erst seit etwa 20 Jahren Kenntnis von der blutzuckersenkenden ... Wirkung ... nun schon ... dins, das ... ert

Seit 3 Jahren wird aber — vor allem in den USA — ein anderes Derivat des Guanidins, das Phenyläthylbiguanid (DBI) in wachsendem Maße in der Behandlung des Diabetes verwendet.

A. Guanidin

a) Pharmakologische und metabolische Eigenschaften

Im Jahre 1914 beobachteten UNDERHILL und BLATHERWICK, daß es bei Versuchstieren nach Parathyreoidektomie nicht nur zu einer Tetanie, sondern auch zu einer Senkung des Blutzuckers, begleitet von einem Schwinden des Leberglykogens kam. Die Hypoglykämie trat zeitlich vor der Tetanie auf. Durch Gaben von Glucose ließ sich die Hypoglykämie stets beheben, ohne daß das Auftreten von Krampfen dadurch beeinflußt wurde. Hypoglykämie und Tetanie konnten durch Calciumlactatinjektionen vorübergehend verhindert werden (UNDERHILL und BLATHERWICK).

150 mg/kg in den meisten Fällen zu einer leichten bis mittleren Blutzucker

... nach Guanidin dadurch entgegenwirken, ... hervorgerufene gesteigerte Glykogenolyse in der Leber ermöglicht. Andererseits

konnten durch Glucosegabe zwar der Blutzuckerspiegel normalisiert nicht aber — wie durch Calcium — die ubrigen toxischen Effekte und der Tod unter Krampfen verhindert werden Auch der von MINOT nach Guanidin festgestellte Anstieg des Blutlactatspiegels blieb nach Calcium aus MINOT zeigte außerdem in spateren Versuchen

gegenuber d

arm ist D

synthese au ... dem durch Calcium begunstigten Einfluß von Adrenalin zuruckgefuhrt Nach neueren Befunden kommt dem Adrenalin aber lediglich eine glykogenolytische keine die Glykogensynthese fordernde Eigenschaft zu (SOKAL und SARCIONE)

b) Akute Toxicität

s c getotet (FUHNER) Kaninchen zeigen nach 300 mg/kg fasciculare Muskelzuckungen Die todliche Dosis liegt um 500 mg/kg s c und per os (FRANK STERN und NOTHMANN) Hunde und Katzen sterben nach 200—250 mg/kg s c (FRANK STERN und NOTHMANN) Meerschweinchen zeigen bei Dosen unter 100 mg Tremor Tachypnoe motorische Unruhe und Diarrhoe 100—200 mg s c fuhren zum Tod (FUHNER)

c) Untersuchungen zum Mechanismus der Blutzuckersenkung durch Guanidin

CLARK (1923) stellte fest daß die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidins um so starker war je weniger Glykogen die Leber enthielt Außerdem blieb die initiale Blutzuckersteigerung nach Guanidin (Kaninchen 100 mg/kg i v) aus wenn vorher Ergotamin gegeben worden war Dabei war die Hypoglykamie ver

... dem Pankreas ...

... der blutzuckersenkenden Wirkung des Guanidins kommt aber

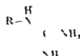
der Atmung und eine Steigerung der Glykolyse mit Eine Hemmung der Muskelatmung in vitro durch 0 02 m Guanidinlosung konnte auch bereits 1921 von

zum Sauerstoff auf der Stufe des Cytochrom c hemmt. Die Hemmung der Atmung führt zu einer Steigerung der Glykolyse (Aufhebung des Pasteur-Effektes) und damit zu einem gesteigerten Glucoseverbrauch. RANDLE und SMITH sowie MORGAN u. Mitarb. haben nachgewiesen, daß Sauerstoffmangel zu einer unspezifischen Permeabilitätssteigerung der Muskelzellen führt. Mit dieser Permeabilitätssteigerung ist u. a. eine gesteigerte Aufnahme von Glucose verbunden. Man kann annehmen, daß auch die durch Guanidin bedingte Atmungshemmung zu einer gesteigerten Glucoseaufnahme durch die Muskulatur führt. Die vermehrt aufgenommene Glucose wird durch Glykolyse sofort verbraucht. Es kommt darüber hinaus nach Guanidin sogar zu einer Verminderung des Muskelglykogens, die allerdings nicht so ausgeprägt ist wie die Verminderung des Leberglykogens (WATANABE, MINOT).

B. Konstitution und blutzuckersenkende Wirkung verschiedener Guanidinderivate

Nachdem die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidins bekannt geworden war, haben FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926 a) als erste versucht, durch systematische Abwandlung des Guanidinmoleküls die blutzuckersenkende Wirksamkeit zu steigern bzw. blutzuckersenkende und toxische Wirkung des Guanidins durch geeignete Substitution von einander zu trennen. In den folgenden Jahren wurde dieses Problem von BISCHOF, SAHYUN und H... in England und von SLOTTA und TSCHESCHE zusammen mit HESSE und TAUBMANN in Deutschland systema... ngster

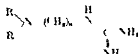
r nur
kann
ent



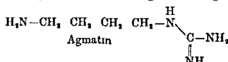
Die wirksamen Guanidinderivate lassen sich in 3 Gruppen unterteilen:

1. Monoguanidine
2. Diguanidine
3. Biguanide

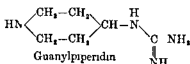
guanidin und N_1,N_1-Dimethylguanidin erwiesen sich als gänzlich unwirksam auf den Blutzuck...
stituierende
genen Amine

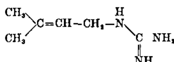


synthetisierten Verbindungen erwies sich lediglich das Agmatin

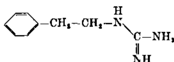


als deutlich wirksamer gegenüber dem Guanidin Von weiteren Monoguanidinen mit N haltiger Seitenkette kommt lediglich dem Guanylpiperidin eine mäßig blutzuckersenkende Wirkung zu (BISCHOFF, SAHYUN und LONG)





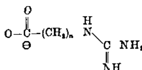
Nach 4 mg/kg, was etwa $^{1}/_{50}$ der notwendigen Guanidindosis entspricht, führt ... zu deutlichen Hypoglykämien (MÜLLER und REINWEIN)



Die blutzuckersenkende Wirkung ist allerdings nicht sehr stark 25 mg/kg i v ... Höhere Dosen

... urederivate des ... senken sie den

Blutzucker

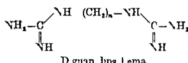


... beziehen die fehlende Wirkung dieser Guanidin ... der Seitenkette Dieses erscheint um so ... Derivate des Guanidins, wie z B das

N_1 N_1 Dimethylguanidin, außerordentlich ... toxisch sind

Aus der Reihe der Monoguanidine fand bisher keine Substanz Eingang in die Therapie des Diabetes wenn man von den kurzfristigen Versuchen mit dem Galegin absieht

2 *Diguanidine* Diese Stoffklasse ist nach dem Grundschema

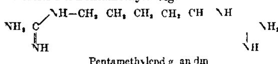


Diguanidinschema

aufgebaut

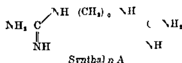
Unter den Diguanidinen befinden sich die wirksamsten bisher bekannten blutzuckersenkenden Guanidinderivate Die Entdeckung der Diguanidine verdanken

zuckersenkende Wirksamkeit der Diguanidine mit Verlängerung der aliphatischen Kette zunahm Bereits das Pentamethylendiguanidin



Pentamethylendiguanidin

ist etwa 3mal wirksamer als das Guanidin (BISCHOFF SAHYUN und LONG) Die Wirksamkeit steigt mit der Zahl der Methylengruppen bis zum Dekamethylendiguanidin das etwa 150mal wirksamer als das Guanidin ist

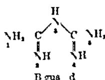


Synthalin A

nehmender blutzuckersenkender Wirksamkeit eine Abnahme der Toxicität sehen d h eine zunehmende Dissoziation beider dem Guanidin anhaftenden Eigen

gegangen werden

3 *Biguanide* Die Biguanide die bisher am gründlichsten untersucht wurden leiten sich von folgender Grundstruktur ab



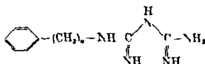
Biguanid

SLOTTA und TSCHESCHE synthetisierten zahlreiche Biguanide, deren pharmakologische Eigenschaften von HESSE und TAUBMANN untersucht wurden Das Biguanid selbst entsprach hinsichtlich seiner blutzuckersenkenden Wirksamkeit

fuhrt Gleichzeitige Substitution am N_1 und am N_2 Stickstoff ergab nur unwirksame oder toxische Substanzen (HESSE und TAUBMANN) Die Substitution am N_1 Stickstoff fuhrt zu mehreren deutlich blutzuckersenkenden Substanzen ohne daß sich eine einfache Gesetzmäßigkeit z B bezuglich der Kettenlange, wie bei den Diguanidinen feststellen laßt

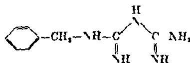
Die blutzuckerwirksamen Biguanide teilt man mit SHAPIRO am besten in zwei Gruppen ein

a) Derivate des N_1 Phenylpolymethylenbiguanid



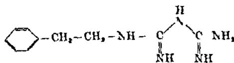
N_1 Phenylpolymethylenbiguanid

Im Benzylbiguanid liegt eine relativ stark blutzuckersenkende Substanz vor (SHAPIRO)



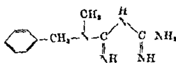
N_1 Benzylbiguanid

Noch wirksamer ist das zwei Methylengruppen aufweisende Derivat das Phenylathylbiguanid



N_1 Phenyläthylbiguanid (DBI)

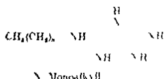
von anderen Bigua



N_1 Methyl N_1 Benzylbiguanid

Von den am Benzolring substituierten Derivaten waren, soweit untersucht, Methylderivate unbrauchbar (SHAPIRO), während Einführung einer Methoxygruppe in p-Stellung eine gute Wirkung ergab (SHAPIRO). Auch Halogensubstitution (Chlor, Brom oder Fluor) in m- oder p-Stellung ergab wirksame Substanzen (SHAPIRO). Wird der Phenylring durch einen Pyridin-, einen Thiophen- oder Furanring ersetzt, so bleibt die gute blutzuckersenkende Wirkung erhalten (SHAPIRO). Kompliziertere Derivate des Phenyläthylbiguanids, wie Indolinbiguanid oder Tetrahydroisochinolinbiguanid [illegible] inaktiv (SHAPIRO).

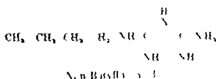
b) Alkylbiguanide



N-Monoalkyl[illegible]

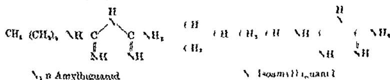
Von den Derivaten, bei denen nur ein Proton [illegible] durch einen Alkylrest ersetzt wurde, erwiesen sich mehrere [illegible] blutzuckersenkend. Von HESSE und TAUBMANN wurde das N_1-Alkyl[illegible], das bei Dosen von 50–100 mg/kg s.c. am Kaninchen den Blutz[illegible] zu Schockwerten senkte.

Wesentlich wirksamer sind das N_1-n-Butylbiguanid (SHAPIRO; SOLING und CREUTZFELDT; SOLING, WERCHAU und CREUTZFELDT)



N_1-n-Butyl[illegible]

sowie das N_1-n-Amylbiguanid (SHAPIRO, WILLIAMS, TANNER und ODELL)



N_1-n-Amylbiguanid N-Isoamylbiguanid

und das N_1-Isoamylbiguanid (SHAPIRO, WILLIAMS, TANNER und ODELL). Diese Substanzen erreichten fast die Wirksamkeit des Phenyläthylbiguanids. Weitere Kettenverlängerung des Alkylrestes auf 6–8 C-Atome führt zu einer Wirkungsminderung, bei einer Kettenlänge von 10 C-Atomen ist überhaupt keine blutzuckersenkende Wirkung mehr festzustellen (SHAPIRO). Derivate mit verzweigten Alkylresten haben jeweils eine etwas geringere Wirkung als die entsprechenden n-Alkylderivate (SHAPIRO).

Unter den Biguaniden, bei denen beide Protonen am N_1-Stickstoff alkyliert werden, fanden HESSE und TAUBMANN im N_1-N_1-Dimethylbiguanid eine stark blutzuckersenkende Substanz, die bei einer Dosierung von 100 mg/kg s.c. am Kaninchen meist zu hypoglykämischen Krämpfen führte. Das entsprechende N_1-N_1-Diäthylbiguanid war völlig unwirksam (HESSE und TAUBMANN). Hingegen hatte das N_1-N_1-Diallylbiguanid einen Effekt, der etwas geringer ist als der des N_1-Allylbiguanid (HESSE und TAUBMANN). Vom N_1-Dimethylbiguanid abgesehen sind aber

die N_1 Monoalkylbiguanide wirksamer als die entsprechenden $N_1 N_1$ Dialkylbiguanide (SHAPIRO)

CH_3, CH_3 — N — C(=NH₂) — NH — C(=NH) — NH₂

N N Dimethylbiguanid

Gleichzeitige Substitution am N_1 und N_5 Stickstoff ergibt nach SHAPIRO nur dann blutzuckersenkende Substanzen wenn zwei Voraussetzungen erfullt sind

1 Es durfen nicht mehr als 3 der insgesamt 4 ersetzbaren Protonen substituiert werden

2 Die Alkylreste mussen klein sein (die Gesamtzahl der C Atome aller 3 Alkylreste soll nicht hoher als 5 sein)

Eine Substanz die diesen Anforderungen genugt ist das N_1 n Propyl $N_5 N_5$ Dimethylbiguanid (SHAPIRO)

$CH_3\ CH_2\ CH_2$ NH C(=NH) NH C(=NH) N(CH_3)$_2$

N n Propyl N, N, Dimethylbiguanid

k n

Cl C_6H_4 —NH C(=NH) NH C(=NH) NH CH(CH_3)$_2$

Paludrin

Diese Verbindung hat nur ganz geringe blutzuckersenkende Eigenschaften

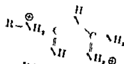
i gemacht daß
form als mono

R—$\overset{\oplus}{N}H_3$ C(=NH) N C(—NH_2) NH H

Monobasische Form

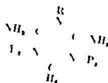
d. ß viele Biguanidderivate deshalb wirkungslos sind
dern Die genannte Ringform
Wertes wie er im Magen vor

herrscht im Gleichgewicht mit dem entsprechenden dibasischen unkonjugierten Kation (SHAPIRO)



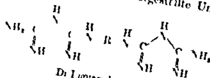
Dibasische Form

Die Tatsache, daß die Biguanide im Organismus nach der Resorption als konjugierte monobasische Kationen vorliegen, macht verständlich, warum cyclische Biguanide



Cyclische Biguanidform

wie sie ebenfalls von HESSE und TAUBMANN untersucht wurden, unwirksam sind. Auch die von HESSE und TAUBMANN festgestellte Unwirksamkeit von Di-Biguaniden



Di-Biguanidschema

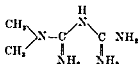
eruht wahrscheinlich auf der Verhinderung des von SHAPIRO beschriebenen ngschlusses.

Untersuchungen über eine Beziehung zwischen Struktur und *Resorption* eutischem Plasmaspiegel und *Elimination* von Guanidinderivaten fehlen da bisher keine brauchbaren Bestimmungsmethoden bekannt waren. Erst wurde eine quantitative Bestimmungsmethode für DBI ausgearbeitet rg und McDONALD). Ergebnisse, die mit dieser Methode erhalten wurden, och nicht veröffentlicht.

xperimentelle Untersuchungen chiedenen Guanidinderivaten

sich auf eine Besprechung derjenigen Guanidin in der Behandlung von Diabetikern angewen werden. In diese Gruppe gehören folgende

die N_1-Monoalkylbiguanide wirksamer als die entsprechenden N_1,N_1 Dialkyl biguanide (Shapiro)



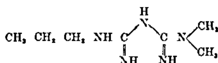
N_1,N_1 Dimethylbiguanid

Gleichzeitige Substitution am N_1- und N_5-Stickstoff ergibt nach Shapiro nur dann blutzuckersenkende Substanzen, wenn zwei Voraussetzungen erfüllt sind

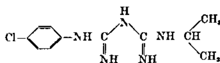
1 Es dürfen nicht mehr als 3 der insgesamt 4 ersetzbaren Protonen substituiert werden

2 Die Alkylreste müssen klein sein (die Gesamtzahl der C-Atome aller 3 Alkyl reste soll nicht höher als 5 sein)

Eine Substanz die diesen Anforderungen genügt, ist das N_1-n Propyl, $N_5 N_5$ Dimethylbiguanid (Shapiro)

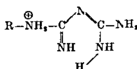


N_1 n Propyl,N_5,N_5 Dimethylbiguanid



Paludrin

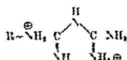
Diese Verbindung hat nur ganz geringe blutzuckersenkende Eigenschaften



Monobasische Form

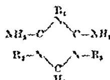
Es wird angenommen, daß viele Biguaniddérivate deshalb wirkungslos sind, weil die Substituenten diese Ringbildung verhindern Die genannte Ringform steht unter den Bedingungen eines stark sauren p_H-Wertes, wie er im Magen vor

herrscht, im Gleichgewicht mit dem entsprechenden dibasischen, unkonjugierten Kation (SHAPIRO)



Dibasische Form

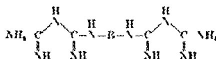
Die Tatsache, daß die Biguanide im Organismus nach der Resorption als konjugierte monobasische Kationen vorliegen, macht verständlich, warum cyclische Biguanide



Cyclische Biguanidform

wie sie ebenfalls von HESSE und TAUBMANN untersucht wurden, unwirksam sind.

Auch die von HESSE und TAUBMANN festgestellte Unwirksamkeit von Di-Biguaniden



Di-Biguanidschema

beruht wahrscheinlich auf der Verhinderung des von SHAPIRO beschriebenen Ringschlusses.

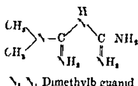
Untersuchungen über eine Beziehung zwischen Struktur und *Resorption*, therapeutischem Plasmaspiegel und *Elimination* von Guanidinderivaten fehlen völlig, da bisher keine brauchbaren Bestimmungsmethoden bekannt waren. Erst jüngst wurde eine quantitative Bestimmungsmethode für DBI ausgearbeitet (*SHEPHERD und McDONALD*). *Ergebnisse, die mit dieser Methode erhalten wurden*, sind jedoch noch nicht veröffentlicht.

C. Experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Guanidinderivaten

Dieser Überblick beschränkt sich auf eine Besprechung derjenigen Guanidinderivate, die kurzfristig oder länger in der Behandlung von Diabetikern angewendet wurden, bzw. noch angewendet werden. In diese Gruppe gehören folgende Verbindungen:

1. Dekamethylendiguanidin (Synthalin A)
2. Dodekamethylendiguanidin (Synthalin B)
3. Isoamylenguanidin (Galegin)
4. Phenyläthylbiguanid (DBI, PEDG, W 32)
5. N_1-n-Amylbiguanid (DBB, ABG)
6. N_1-Isoamylbiguanid (DBTU, IABG)
7. N_1-n-Butylbiguanid (W 37, DBV, *Silubin*)
8. N_1,N_1-Dimethylbiguanid (La 6023, Glucophage)

die N_1 Monoalkylbiguanide wirksamer als die entsprechenden N_1 N_1 Dialkyl biguanide (Shapiro)



N_1 N_1 Dimethylb guanid

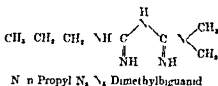
C

dan

werden

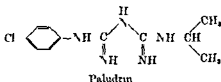
2 Die Alkylreste mussen klein sein (die Gesamtzahl der C Atome aller 3 Alkyl reste soll nicht hoher als 5 sein)

Eine Substanz die diesen Anforderungen genugt ist das N_1 n Propyl N_5 N_5 Dimethylbiguanid (Shapiro)



N n Propyl N_5 N_5 Dimethylbiguanid

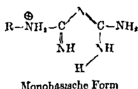
Biguanide sowohl parenteral als auch oral wirksam Zu den in N_1 und N_5 Stellung substituierten Biguaniden gehort auch das in der Malariatherapie verwendete N_1 parachlorophenyl N_5 Isopropylbiguanid (Paludrin)



Paludrin

Diese Verbindung hat nur ganz geringe blutzuckersenkende Eigenschaften (Schmidt Hughes und Smith Chen und Anderson)

Shapiro hat durch seine Untersuchungen sehr wahrscheinlich gemacht daß die Biguanide unter physiologischen pH Bedingungen in einer Ringform als mono basische hydrophile Kationen mit folgender Struktur vorliegen



Monobasische Form

wirkungslos sind
-nannte Ringform
er im Magen vor

apathisch, erbrechen und haben Durchfall Nach mehreren Stunden treten Ex-
daß es zu
hen Hunde
Tagen ein
ihren meist
unter dem Bild
Mindestdosis b

BORG)

2 Biguanide

Hyperglykämie (SOLING WERCHAU und

so gut wie immer im hypoglykämischen Schock (SOLING und CREUTZFELDT)
Bei etwas geringeren Dosen sterben im allgemeinen alle Tiere die eine ausgeprägte
Blutzuckersenkung zeigen, im Verlauf von 24 Std Glucoseinjektionen führen nur

(UNGAR FREEDMAN und SHAPIRO)

3 Symptomatologie der akuten Vergiftung

Gibt man im Tierversuch akut tödliche Dosen so sterben die Tiere unabhängig
von der Applikationsart im allgemeinen bei schlagendem Herzen an einer Atem

I. Pharmakologie und Toxikologie

Fur alle 8 Derivate hat sich erwiesen, daß die Ergebnisse von Tierversuchen nur mit starken Einschränkungen auf den Menschen ubertragen werden können Die verschiedenen untersuchten Tierspezies zeigen eine außerordentlich unter

len Guanidinderivaten So wird z B am

s c ein hypoglykämischer Schock aus

g/kg s c kaum eine Reaktion zeigen und

Hunde sogar mit einer Steigerung des Blutzuckers reagieren (UNGAR, FREEDMAN und SHAPIRO, SOLING und CREUTZFELDT) Ähnlich verhalten sich die anderen erwähnten Guanidinderivate Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß fur alle

voneinander verschieden daß eine gemeinsame Besprechung erfolgen kann

Synthalin unterscheidet sich lediglich insofern von den Biguaniden, als es zu eindeutigen histologischen Veränderungen besonders in Leber und Niere fuhrt wahrend nach Biguaniden nur geringe (CREUTZFELDT und MOENCH, LAZARUS BRADSHAW und VOLK) oder uberhaupt keine histologischen Schaden nachzuweisen waren (s S 159)

Über das Schicksal blutzuckersenkender Guanidinderivate im Organismus liegen lediglich Untersuchungen von WICK und STEWART mit DBI vor Ratten denen 100 mg/kg ^{14}C markiertes DBI oral oder i p gegeben wurde, schieden 90%

Leber konzentriert Aus Untersuchungen von SHEPHERD und McDONALD (b) geht hervor, daß DBI keine festere Bindung mit den Plasmaproteinen eingeht

a) Akute Toxicität

1921 bekannten FRANK, STERN und NOTHMANN in einer Arbeit über die

Nach 50 und 60 mg/kg s c kommt es bei starker Hyperglykämie zum Tod durch Atemlähmung (SOLING und CREUTZFELDT) Ähnliches beschrieb JUNKMANN fur das Synthalin

Zur Beurteilung der Relation zwischen toxischer und blutzuckersenkender Wirkung bei den Guanidinderivaten ist ein Vergleich mit dem Guanidin interessant (s S 148)

1 *Synthalin*

Mau

MANN)

Untersu

zwischen 6 und 12 mg/kg noch toleriert werden

MANN 5 mg/kg s c symptomlos Nach 10 mg/kg s c werden die Hunde zunachst

apathisch, erbrechen und haben Durchfall. Nach mehreren Stunden treten Extremitätenparesen und Atemstörungen auf. Der Tod tritt ein, ohne daß es zu Krämpfen kommt. Nach FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926b) gehen Hunde bereits nach einer einmaligen Dosis von 4 mg/kg innerhalb von 3—4 Tagen ein. Kaninchen vertragen 1 mg/kg i.v. ohne Symptome. 5 mg/kg i.v. führen meist unter dem Bild der Hyperglykämie zum Tod (STAUB). Über die akute tödliche Mindestdosis beim Kaninchen fehlen genaue Angaben. Sie liegen nach den verschiedenen Untersuchungen (STAUB, BODO und MARKS, BLATHERWICK, SAHYUN und HILL, HULSAKO, CREUTZFELDT und TECKLENBORG) etwa zwischen 10 und 20 mg/kg s.c. Meerschweinchen sterben innerhalb von 2—3 Tagen bei täglicher Gabe von 2—3 mg/kg s.c. 12 mg/kg s.c. führen innerhalb weniger Stunden unter dem Bild des hypoglykämischen Schocks zum Tod (CREUTZFELDT und TECKLENBORG).

2. Biguanide

Bei Mäusen liegt die DL_{100} für DBI und n-Butylbiguanid (W 37) bei 300 mg/kg i.p. Die DL_{50} von DBI für Mäuse ist 202 ± 7,16 mg/kg i.p., für W 37 213 ± 9,18 mg/kg i.p. (SOLING und CREUTZFELDT). Der Tod erfolgt nach DBI unter dem Bild der Guanidinvergiftung, nach W 37 wird das Bild überlagert von den Symptomen der Hypoglykämie. Von Ratten werden 75 mg/kg DBI s.c. gut toleriert. 150 mg/kg führen zum Tod unter dem Bild der Hyperglykämie (SOLING, WERCHAU und CREUTZFELDT). Kaninchen lassen nach 50—100 mg/kg oral keine nennenswerten Wirkungen erkennen. 100 mg/kg DBI s.c. führen zu deutlicher Apathie ohne Senkung des Blutzuckers. Die Tiere sterben häufig bei hohem Blutzucker. 150 mg/kg DBI s.c. *führen nach biphasischem Blutzuckerverlauf meist zum Tode, oft schon* während der Hypoglykämie, manchmal auch erst, wenn der Blutzucker bereits wieder angestiegen ist (CREUTZFELDT und FINTER 1959). N_1, N_1-Dimethylbiguanid führt in einer Dosierung von 100 mg/kg s.c. unter Krämpfen zum Tode (HESSE und TAUBMANN). Nach dieser Dosierung tritt der Tod der Kaninchen auch dann ein (häufig erst nach 24 Std.), wenn der Blutzucker durch Glucoseinjektionen normalisiert wurde (STERNE und DUVAL). Meerschweinchen sterben nach 50 mg/kg DBI s.c. *so gut wie immer im hypoglykämischen Schock* (SOLING und CREUTZFELDT). Bei etwas geringeren Dosen sterben im allgemeinen alle Tiere, die eine ausgeprägte Blutzuckersenkung zeigen, im Verlauf von 24 Std. Glucoseinjektionen führen nur vorübergehend zur Besserung des toxischen Bildes (CREUTZFELDT und MOENCH, SOLING und CREUTZFELDT). Sofern der Tod der Meerschweinchen nicht im hypoglykämischen Schock erfolgt, sterben die Tiere später nach längerer Apathie ohne Krämpfe. W 37 unterscheidet sich von DBI nur insofern, als es erst bei einer Dosierung von 25 mg/kg s.c. *regelmäßig bei Meerschweinchen zum hypoglykämischen* Schock führt (SOLING und CREUTZFELDT). Beim Hund führen Dosen über 50 mg/kg DBI s.c. stets zum Tod unter dem Bild der zentralen Atemlähmung bei schlagendem Herz. Der Blutzucker ist dabei erhöht. Dem Tod gehen meist Erbrechen und Durchfall voraus (SOLING und CREUTZFELDT). Darunter liegende Dosen lassen keinen Effekt erkennen, weder auf den Blutzucker noch auf den Allgemeinzustand.

N_1-n-Butylbiguanid führt beim narkotisierten Hund in einer Dosierung von 25 mg/kg i.v. nach 1½—2 Std. zum Tode. *Dabei ist der Blutzucker auf Schock*werte gesunken und der Blutdruck stark erniedrigt (SOLING und CREUTZFELDT). Beim Affen führen 25 mg/kg DBI oral zum Tod im hypoglykämischen Schock (UNGAR, FREEDMAN und SHAPIRO).

3. Symptomatologie der akuten Vergiftung

Gibt man im Tierversuch akut tödliche Dosen, so sterben die Tiere unabhängig von der Applikationsart im allgemeinen bei schlagendem Herzen an einer Atem

lähmung Dies gilt für das Synthalin (JUNKMANN) wie für das DBI (SÖLING und CREUTZFELDT) Nach kleineren Dosen kommt es sowohl nach Synthalin wie auch nach DBI und W 37 zu einer lang anhaltenden peripher bedingten Hypotonie (JUNKMANN SÖLING und CREUTZFELDT) Gleichzeitig zeigt sich eine Verflachung und Beschleunigung der Atmung Auch treten nach beiden Substanzen häufig Traube Heringsche Wellen auf (JUNKMANN, SÖLING und CREUTZFELDT) Durch

Normalisierung der Atmung Die Besserung hält etwa 15 min an (SÖLING und CREUTZFELDT) Die bei der Diabetesbehandlung mit allen genannten Guanidinderivaten auftretenden störenden Wirkungen auf den Magen Darm Trakt (vgl S 181 und 195) lassen sich auch im Tierversuch demonstrieren (FRANK, NOTHMANN und WAGNER 1926a u b UNGAR) Sowohl nach Synthalin (SIMOLA) als auch nach Biguaniden kommt es oft auch dann zum Auftreten von Krampfen wenn der Blutzucker normal oder erhöht ist Hierfür ist wahrscheinlich eine außerordentlich starke zentrale Reizwirkung verantwortlich, wie von KRONEBERG und STOFFEL durch Versuche am Spinaltier gezeigt wurde

b) Chronische Toxizität

Durch das A[...]
thalin (s S 183) [...]
thalins gelenkt [...]
logisch nachweisbare Organschäden beschrieben

HORNUNG untersuchte die Wirkung der chronischen Verfütterung von Synthalin (10—20—30 mg/Tag) an gesunden Hunden Bereits nach kurzer Zeit kam es zu den typischen Zeichen der Guanidinvergiftung (Anorexie, beginnende Kachexie) die sofort nach Absetzen des Synthalins verschwanden In der 3 bis 4 [...] verzögerte Aus[...] nthalinfütterung [...] gen in der Leber [...] en festzustellen

KARR BECK und PETTY fanden bei Hunden die im chronischen Versuch Synthalindosen bekamen die den bei Menschen verwendeten entsprachen einen Anstieg des Reststickstoffs im Blut sowie Albuminurie und Cylindrurie Histologisch entsprachen die Befunde denen von HORNUNG KLEEBERG untersuchte an Hunden vergleichend die Wirkung von Guanidin (6mal 1 g pro Woche) und Synthalin (6mal 30 mg pro Woche) bei chronischer Verabreichung 2 Monate nach Beginn der Verfütterung war sowohl bei den guanidin-, als auch bei den synthalinbehandelten Tieren ein Anstieg des Harnstoffs im Blut festzustellen der in der Folgezeit [...] Verhalten der Tiere Zeichen [...]

sahen bei ihren Hunden eine [...]

nekrosen (vorwiegend läppchenzentral) und Tubulusnekrosen in der Niere BLATHERWICK SAHYUN und HILL haben diese Befunde bestätigt Auch STAUB sah bei Kaninchen nach akutem Synthalinversuch Parenchymnekrosen in Leber und Niere Er fand in der Leber vorwiegend läppchenperiphere Nekrosen was mit den von RUNGE (1954) CREUTZFELDT 1954 CREUTZFELDT und TECKLENBORG sowie CREUTZFELDT und MOENCH nach akuter Synthalinvergiftung beim Meerschweinchen und Kaninchen erhobenen Befunden übereinstimmt Bei der akuten Synthalinvergiftung finden sich auch beim Meerschweinchen Tubulusnekrosen im Sinne einer toxischen Nephrose (CREUTZFELDT und MOENCH)

Diese massiven organtoxischen Wirkungen des Synthalins werden bei den Biguaniden weitgehend vermißt UNGAR FREEDMAN und SHAPIRO sahen bei Meerschweinchen die 2 Wochen lang täglich 20 mg/kg DBI oral erhalten hatten weder histologische Schäden an Thorax oder Abdominalorganen noch Blutbildveränderungen Meerschweinchen zeigten auch nach 6 Monate langer ... terung von 10—20 mg/kg oral pro Tag ke... veränderungen Das ... mg/kg oral ... mg pro Tag s c 3 ... erschweinchen doch zu leichten Leberze... *en Tubulusschäden* in der Niere führen (CREUTZFELDT und ... ENCH) Dabei ist zu beachten daß diese Dosierung zu schweren Hypoglykämien führt während die von UNGAR u Mitarb im chronischen Versuch angewendeten Dosen nur zu einer schwachen oder gar keiner Blutzuckersenkung führten Nierenschädigungen (Tubulusdegenerationen) wurden auch beim Kaninchen 5—8 Tage nach täglicher Gabe von 2mal 25 mg/kg s c beobachtet (LAZARUS BRADSHAW und VOLK) Sie fuhrten bei Weiterbehandlung zu Parenchymschwund und Fibrosen Die chronische Toxicität von N_1 n Amylbiguanid (DBTU) wurde von WILLIAMS TANNER und ODELL untersucht Junge Meerschweinchen erhielten $6^1/_2$ Wochen lang 2mal täglich 10 mg/kg DBTU s c Der Gewichtszuwachs bei *dieser Gruppe entsprach völlig dem einer Kontrollgruppe Die histologische Untersuchung* von Leber Niere Pankreas Nebennieren und Muskel ließ keine Gewebsschäden erkennen Die Nebennieren der behandelten Gruppe hatten an Gewicht zugenommen Dieser Befund wird von den Autoren auf den durch Hypoglykämie bedingten chronischen Reiz auf das Nebennierenmark bezogen Die starke Aktivierung des Nebennierenmarks geht aus der Vacuolisierung der Nebennierenmarkzellen von Kaninchen und Meerschweinchen bei der akuten Hypoglykämie nach Synthalin (CREUTZFELDT und TECKLENBORG CREUTZFELDT und MOENCH) und DBI (CREUTZFELDT und MOENCH) hervor Der Gewichtszuwachs kann aber ebenso gut auf einen durch die Dauermedikation bedingten chronischen Stress zurückgeführt werden Denn bei der akuten Synthalin und DBI Vergiftung finden sich histologisch beim Meerschweinchen deutliche Zeichen einer Nebennierenrindenaktivierung (CREUTZFELDT und TECKLENBORG CREUTZFELDT und Moe...

STERNE und DUVAL stellten bei Ratten nach ... n 10 mg/kg/Tag (!) N_1 N_1 Dimeth... histolog... D... Blut... tiren ... I in H ... ethylbiguanid er halten ... utwerte für Harnstoff Chlor Natrium und K ... ...gl ich eine geringe Senkung des Blutcalciums feststellbar

(Über die durch Guanidinderivate hervorgerufene Schädigung der A Zellen des Pankreas s S 173)

c) Wirkungsvergleich von Guanidinderivaten und Empfindlichkeit verschiedener Tierspecies

Klinisch wie tierexperimentell ist die Wirksamkeit der einzelnen Derivate sehr unterschiedlich. Die wirksamste bekannte Guanidinverbindung ist sowohl bei den

rsteigerung deutlich

AGNER 1926a u b)

DBI ruft erst in Dosen zwischen 20 und 40 mg/kg oral eine mittlere Blutzuckersenkung beim Kaninchen hervor (UNGAR, FREEDMAN und SHAPIRO). Vom Dimethylbiguanid werden für einen ähnlichen Effekt 100—200 mg/kg s.c. benötigt (STERNE und DUVAL). Auch am Meerschweinchen lassen sich diese Verhältnisse demonstrieren. Für eine mittlere Blutzuckersenkung werden gebraucht vom Synthalin 5 mg/kg s.c., vom DBI 15—20 mg/kg s.c., vom W 37 25 mg/kg s.c. (SÖLING und CREUTZFELDT).

Über die Zunahme der ... blutzuckersenkenden Effekt bei verschiedenen T... ersuchungen für das DBI vor (UNGAR ... h steigt die Empfindlichkeit von gesunden Tieren gegenüber dem blutzuckersenkenden Effekt von DBI in der Reihenfolge Maus—Ratte—Kaninchen—Taube—Katze—Meerschweinchen—Rhesusaffe. Resistent gegen eine Blutzuckersenkung sind der ge

eine Empfindlichkeitssteigerung ... schweinchen (CREUTZFELDT und TECKLENBORG) vorliegt, auf ähnliche Verhältnisse schließen.

Für die völlige Resistenz des Hundes gegenüber einer Blutzuckersenkung durch DBI fehlt eine befriedigende Erklärung. Die Tatsache, daß beim Hund nach DBI eine ausgeprägte, über Stunden anhaltende Hyperglykämie auftritt, spricht

Biguanid (s. S. 154) ... Kaninchen (SCHMIDT, *Hughes und Smith*). *In diesem Zusammenhang* ist die Feststellung erwähnenswert, daß Meerschweinchen im Gegensatz zum Hund überhaupt keine *hyperglykämische Reaktionen zeigen*. Ein biphasischer Verlauf ... sekundäre Hypoglykämie), wie man ihn beim Kanin

zuckersenkung, während DBI

schwachen und

W 37 mit

TZFELDT)

Auch durch N_1 N_1 Dimethylbiguanid läßt sich eine bessere Blutzuckersenkung an der Ratte erreichen, allerdings nach Dosen zwischen 300 und 800 mg/kg s c (STERNE und DUVAL)

d) Guanidinähnliche Eigenschaften der Guanidinderivate

Es ist wichtig zu wissen, ob die Verabreichung von Guanidinderivaten noch von den Symptomen der Guanidinintoxikation begleitet ist, oder ob sich mit Änderung der chemischen Konstitution insulinähnliche Eigenschaften eingestellt haben

FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926a) hatten nach neuen Guanidinabkömmlingen gesucht, um den blutzuckersenkenden Effekt des Guanidins vom tetanieerzeugenden bzw. toxischen Effekt zu trennen. Schon BLATHERWICK, SAHYUN und HILL wiesen aber darauf hin, daß das Synthalin nicht als erfolgreicher Versuch in dieser Richtung anzusehen ist, da nach ihrer Meinung die Steigerung der blutzuckersenkenden Wirkung mit einer entsprechenden Steigerung der Toxicität kombiniert war

Die hemmende Wirkung des Guanidins auf die Zellatmung wurde bereits erwähnt (vgl. S. 148). Diese Atmungshemmung muß unabhängig davon, inwieweit sie für die Blutzuckersenkung verantwortlich zu machen ist, als eine wesentliche

benötigte

Nachdem MÅRTENSSON gezeigt hat, daß Synthalin bei Kaninchen nicht nur zu

MILLER und WOODWARD wurde gezeigt, daß auch DBI zu einer Erhöhung des Citratspiegels beim Menschen führt. Im Tierversuch wurde ein Anstieg des anorganischen Phosphats nach Synthalin von SIMOLA, nach DBI von UNGAR sowie von SHEPHERD und McDONALD gesehen. Ein Absinken des Blutcalciums wurde von SIMOLA nach Synthalin, nach DBI von UNGAR beschrieben. Vergleicht man die verwendeten Guanidindosen mit solchen Synthalindosen, die ähnliche Effekte

liche toxische Wirkungen des Guanidins von den therapeutisch verwendeten Guanidinderivaten — zumindest im Tierversuch — beibehalten worden sind. Dies gilt vor allem für die die Blutzuckersenkung begleitenden Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel, die erheblich vom Insulineffekt differieren (Siehe die folgenden Abschnitte.)

e) Wirkung von Glucose beim hypoglykämischen Schock

Während die Insulinhypoglykämie durch Glucose zu beheben ist, sterben die guanidinbehandelten Tiere trotz Glucosegabe (WATANABE). Für die durch Guanidinderivate hervorgerufene Hypoglykämie gilt das gleiche. Schon FRANK,

(SÖLING, WERCHAU und CREUTZFELDT) JANSEN und BAUR haben

die Tiere im Synthalinschock meist innerhalb von 30 min, ohne daß es zu einer deutlichen Pause während des Krampfes kommt. Diese Beobachtung ist von CREUTZFELDT und MOENCH, sowie SÖLING und CREUTZFELDT für den Schock des Meerschweinchens nach DBI bestätigt worden.

Von den meisten Autoren, die über die Erfolglosigkeit der Glucosetherapie berichtet haben, wird angegeben, daß es zwar nach Glucose häufig zu einer augenblicklichen Besserung des Schockbildes kommt, daß die Tiere dann aber trotzdem nach einiger Zeit wieder in das Koma zurückfallen und meist sterben. FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926a u. b), die zu belegen versuchten, daß dem Synthalin ein insulinähnlicher Wirkungsmechanismus zukomme, führten u. a. als

rend Kontrolltiere wesentlich länger lebten.

f) Initiale Hyperglykämie, Adrenalinsekretion, Wirksamkeit von Adrenalin und Glucagon

beschrieben (BODO und MARKS, SIMOLA, JANSEN und BAUR, HUUSAKO, DAVIS 1952, CREUTZFELDT

direkte Wirkung auf das Nebennierenmark, sondern über eine zentrale Stimu

Adrenalin und CREUTZFELDT und TECKLENBORG hinsichtlich Glucagon aufmerksam gemacht. Bei den Biguaniden wiesen bereits HESSE und TAUBMANN darauf hin, daß der hypoglykämische Biguanidschock im Unterschied zum Insulinschock durch Adrenalin unbeeinflußt blieb. Für das DBI fanden NIELSEN, SWANSON, TANNER, WILLIAMS und O'CONNELL, daß weder 30 Gamma Adrenalin noch

verarmt ist

g) Leberglykogen

arb., CREUTZFELDT und MOENCH, SOLING und CREUTZFELDT) und W 37 (SOLING, WERCHAU und CREUTZFELDT). BISCHOFF, SAHYUN und LONG hatten übrigens bereits 1914 die Meinung vertreten, daß Leberglykogenschwund und blutzuckersenkende Wirkung bei allen in dieser Richtung wirksamen Guanidinderivaten gekoppelt seien.

Gegenteilige Befunde lassen sich nur wenig finden. 1958 beschrieben KRONEBERG und STOEPEL eine außerordentliche Zunahme des Leberglykogens bei Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion von 140 mg/kg N_1,N_1-Dimethylbiguanid. Die Blutzuckersenkung betrug dabei 40—50%. Im Einklang mit diesen Befunden sahen sie nach s.c. Injektion von 150 γ/kg Adrenalin eine deutliche Hyperglykämie. Das Adrenalin wurde zu dem Zeitpunkt gegeben, an dem die Blutzuckersenkung am stärksten ausgeprägt war. Die Ursache des Widerspruches dieser Befunde mit den von HESSE und TAUBMANN, STERNE und DUVAL sowie SOLING, WERCHAU und CREUTZFELDT erhobenen bleibt unklar.

FRANK, NOTHMANN und WAGNER sowie ARNDT, MÜLLER und SCHEMANN beobachteten, daß größere Synthalindosen zu einer Glykogenverarmung, kleine Synthalindosen dagegen zu einer Glykogenvermehrung in der Leber von Hunden bzw. Kaninchen führen. *UNGAR weist darauf hin, daß der Glykogenschwund bei hungernden Versuchstieren wesentlich ausgeprägter sein kann als bei Tieren, die reichlich gefressen haben.* Die Untersuchungen von STAUB deuten bereits an, daß für das Zustandekommen des Leberglykogenschwundes mehrere Faktoren verantwortlich zu machen sind. STAUB stellte fest, daß Synthalin auch an der isoliert durchströmten Hundeleber zu einem stärkeren Glykogenschwund als in Kontrollversuchen führt. HULSAKO sah bei synthalinbehandelten Kaninchen nach Splanchnikotomie eine stärkere Blutzuckersenkung und einen verminderten, aber noch deutlichen Leberglykogenschwund. Auch bei adrenalektomierten Ratten

vielen unspezifischen Inhibitoren gehemmt werden kann Außerdem hatte DBI in vitro weder auf die Aktivität der a Form, noch der b Form der Phosphorylase einen Einfluß Auch die Aktivität des Enzyms, das die Umwandlung der b in die a Form katalysiert bleibt unbetroffen

II. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Mechanismus der Blutzuckersenkung durch Guanidinderivate

a) Untersuchungen mit Synthalin

Syn
utzte
halin
am pankreaslosen Hund zu einer Blutzuckersenkung führte (vgl S 174) und die periphere Glucoseaufnahme steigerte (Im Hundeversuch trat nach Synthalin injektion in eine A femoralis in der entsprechenden Extremität eine deutliche Steigerung der arteriovenösen Glucosedifferenz auf, die nach 2 Std ihr Maximum mit 22 mg % erreichte)

Gestützt auf die Kenntnis von der atmungshemmenden Wirkung des Guanidins wurde der Meinung von Frank, Nothmann und Wagner, daß das Synthalin insulinähnlich wirke, bald widersprochen und die Ansicht geäußert, daß es sich bei der Blutzuckersenkung nach Guanidinderivaten lediglich um einen reinen Guanidineffekt handele der durch Hemmung der Atmung und Steigerung der anaeroben Glykolyse die Senkung des Blutzuckers bewirken würde

der vermehrt umgesetzten Glucose ... nung trat Außerdem konnte er in anderen Versuchen nach Synthalin weder durch Glucose noch durch Lactatgaben eine Glykogensynthese in der Leber hervor

10 mg % in der Nährlösung zeigte sich auch die durch Thyroxin beschleunigte larven wurde durch sehr kleine Synthalin Simola fand daß Synthalinmengen, die ter (Schaf) bewirken, zu einem Anstieg des Anstieg des anorganischen Phosphates im

Blut begleitet ist. Auf die von MARTENSSON nach Synthalin beim Kaninchen festgestellte Erhöhung des Citratspiegels im Blut ist bereits hingewiesen worden (s. S. 161). Mit Hinblick auf die von NEGELEIN berichtete Glykolysesteigerung nach Atmungshemmung durch Cyanid vermutete STAUB bereits, daß der Angriffspunkt des Synthalins in der Atmungskette liegen müsse. Die Richtigkeit dieser Vermutung wurde von HOLLUNGER bewiesen: Guanidin und Synthalin hemmen den Elektronentransport in der Atmungskette auf der Cytochrom-c-Stufe (vgl. S. 148).

b) Untersuchungen mit Biguaniden

1. *Untersuchungen in vitro*

α) Glucoseaufnahme. Am isolierten Rattendiaphragma kommt es bei Zugabe von DBI zum Inkubationsmedium zu einem deutlichen Anstieg der Glucoseaufnahme (WILLIAMS, TYBERGHEIN, HADE und NIELSEN; TYBERGHEIN und WILLIAMS; STEINER und WILLIAMS 1958; HERNANDEZ; FORBATH und CLARKE 1959a u. b; UNGAR; RAFFAELSEN). Die DBI-Konzentration im Inkubationsmedium lag bei diesen Versuchen zwischen 1,75 und 2,5 · 10^{-3} m. (Synthalin steigert die Glucoseaufnahme nach RAFFAELSEN bei Konzentrationen von 1,1 · 10^{-4} m.) Auch die Glucoseaufnahme von Hirnschnitten nimmt nach DBI um etwa den gleichen Betrag zu wie im Diaphragma (HERNANDEZ).

Am Diaphragma alloxandiabetischer Ratten ist die Steigerung der Glucoseaufnahme durch DBI noch deutlicher. Dabei entspricht die unter DBI erreichte Aufnahme ungefähr derjenigen durch Zwerchfelle unbehandelter nichtdiabetischer Ratten (FORBATH und CLARKE 1959).

WICK und LARSON sahen bei Untersuchungen am Rattendiaphragma und an isoliertem Fettgewebe keine Zunahme der ^{14}C-Aktivität in den entsprechenden Organen nach Angebot von ^{14}C-markierter Glucose. Da die aufgenommene Glucose sehr schnell glykolytisch zu Lactat abgebaut und in dieser Form aus der Zelle eliminiert wird, ist eigentlich auch keine Anhäufung von ^{14}C-Aktivität in den Zellen zu erwarten.

β) Glucoseabgabe von Lebergewebe. Glykogengehalt von Leberschnitten und Diaphragma. In Leberschnitten führt Inkubation mit DBI (2,5 · 10^{-4} bis 2,5 · 10^{-3} m) zu keiner signifikanten Steigerung der Glucoseabgabe (TYBERGHEIN und WILLIAMS). Sowohl in Leberschnitten als auch im isolierten Rattendiaphragma kommt es nach Inkubation mit DBI (1,0–2,0 · 10^{-3} m) zu einer deutlichen Abnahme des Glykogengehaltes (TYBERGHEIN und WILLIAMS; FORBATH und CLARKE 1959a u. b; RAFFAELSEN). Auch im Diaphragma alloxandiabetischer Ratten tritt eine deutliche Glykogenverminderung ein (FORBATH und CLARKE 1959a u. b). Das Fehlen einer Glykogenzunahme im Diaphragma unterscheidet grundlegend den Biguanid- vom Insulineffekt.

γ) Sauerstoffverbrauch. Der Sauerstoffverbrauch des isolierten Rattendiaphragmas wird durch DBI (2,5 · 10^{-3} m) deutlich eingeschränkt (TYBERGHEIN und WILLIAMS; STEINER und WILLIAMS 1958a u. b; HERNANDEZ). STEINER und WILLIAMS weisen darauf hin, daß die Abnahme des O_2-Verbrauches bereits einsetzt, bevor eine gesteigerte Glucoseaufnahme festzustellen ist. Auch die Atmung von Herzmuskelbrei (UNGAR) sowie von Hirnschnitten (HERNANDEZ) wird vermindert.

Leberschnitte von Meerschweinchen (1 · 10^{-3} m DBI) und Ratten (2,5 · 10^{-3} m DBI) zeigten ebenfalls eine Hemmung der Atmung um 29 bzw. 36% (STEINER und WILLIAMS 1958a u. b). UNGAR fand unter ähnlichen Bedingungen an Leberbrei eine Hemmung der Atmung um 60% (2 · 10^{-3} m DBI). Leberschnitte und Leberbrei von Tieren, denen vor Tötung DBI in blutzuckersenkenden Dosen gegeben

wor ... etwas weniger ausgeprägte Einschränkung der Atmung (10 ...

... keine signifikante Einschränkung der Atmung auf (10 ...

An Fettgewebe ist dagegen bei 2 · 10⁻⁵ m ... eine deutliche Einschränkung der Atmung nachzuweisen, gemessen an der Oxydation von Glucose, Acetat und Succinat (Wick, Larson und Serif). Die Atmungshemmung ist direkt abhängig von der DBI-Konzentration. Die Oxydation von Acetat wird noch bei Konzentrationen von 6,75 · 10⁻⁵ m DBI um 30% gehemmt.

... Unter der Wirkung von DBI kommt es sowohl im Muskel (... Williams; Steiner und Williams ... und Williams) zu einer ... unahme der Lactat- und Phosphatabgabe zu erkennen ... actatbildung setzt erst ein, wenn die Atmung abnimmt (Steiner und Williams 1958b), was für einen direkten Zusammenhang im Sinne einer Aufhebung des Pasteur-Effektes spricht. Im Gegensatz zu diesen Befunden sieht Ungar an Leberbrei nicht eine Zunahme, sondern eine Abnahme der Lactatabgabe gegenüber Kontrollen, obwohl die Atmung in diesen Versuchen um 69% eingeschränkt war. Nach Ungars Untersuchungen steigert auch Muskelbrei trotz Verminderung des O_2-Verbrauches um 70–80% die Lactatabgabe nur um maximal 23%, während Tyberghein und Williams eine Steigerung der Lactatabgabe bei gleicher DBI-Konzentration (2 · 10⁻³ m) am isolierten Rattendiaphragma um etwa 265% sehen. — Für die ... Frage erscheint aber ein Zellhomogenat nicht geeignet, da sich bekannt... ... im Cytoplasma, die Fermente des Tricarbon... ... en befinden. Die Intaktheit der räumlichen ... so komplexen Mechanismus wie der Aufhebung des Pasteur-Effek... Bedeutung, worauf jüngst wieder von Lynen hingewiesen wurde. Ungar selbst scheint zu ähnlichen Ansichten gekommen zu sein, da er die Untersuchungen an Schnitten wiederholen will.

ε) Zellpermeabilität für Glucose und andere Zucker. Clarke und Forbath (1959, 1960) untersuchten am isolierten Rattendiaphragma nicht nur die DBI-Wirkung auf die Glucoseaufnahme, sondern auch auf die Aufnahme von Fructose und verschiedenen Pentosen. Der DBI-Effekt wurde dabei verglichen mit der Wirkung von Insulin und 2,4-Dinitrophenol. Nach diesen Befunden wird nicht nur Glucose, sondern auch Fructose unter DBI-Einwirkung (2,0 · 10⁻³ m) verstärkt aufgenommen, nicht dagegen Pentosen. Will man die verstärkte Glucose- bzw. Fructoseaufnahme als Folge einer direkten Guanidinwirkung auf die Permeabilität der Zellmembran ansehen, so ist der fehlende Effekt auf die Pentosepenetration unverständlich, wenn der Biguanidwirkung eine Atmungshemmung zugrunde liegt, zumal unlängst von Morgan, Henderson, Regen und Park gezeigt wurde, daß unter Sauerstoffmangel auch die Aufnahme von d-Arabinose deutlich ansteigt. Nach 2,4-Dinitrophenol (2,5 · 10⁻³ m) finden auch Clarke und Forbath (1960) eine gesteigerte Pentoseaufnahme. In ihren Vergleichsversuchen führte Insulin erwartungsgemäß zu einer gesteigerten Aufnahme von Glucose, Fructose, d-Arabinose und d-Xylose. Die Galaktoseaufnahme wurde von Clarke und Forbath nicht untersucht. Ungar sah aber an der eviscerierten Katze keine gesteigerte Galaktoseaufnahme nach DBI, wie sie von Levine u. Mitarb. nach Insulin beschrieben wurde. Es gibt keinen Anhalt dafür, daß Guanidinderivate, die unter den oben erwähnten Versuchsbedingungen ausgesprochen hemmende Stoffwechseleffekte entfalten, zu einer für Glucose und Fructose spezifischen Leistungssteigerung eines aktiven Transportmechanismus in der Zellmembran

führen Unter Berücksichtigung der Befunde von CLARKE und FORBATH sowie von UNGAR konnte eine gesteigerte Glucoseaufnahme durch eine unspezifische durch Atmungshemmung bedingte Permeabilitätssteigerung nicht befriedigend erklärt werden da diese auch mit einer gesteigerten Pentose bzw Galaktose aufnahme verbunden sein mußte Für eine Beteiligung der Atm spricht andererseits daß DBI unter O Man des Rattendiaphragm

Es bleibt die
Konzentrationsgr
sehr stark
nach
zu ein
BARTH
die bec
Zur Zeit gibt es
die Pentose bzw

5) Untersuch
Stoffwechsel STEINER und W ation der Biguanide
über 1 0 10 ³ m eine zune
fest Auch die Succinodeh
(über 3 3 10 ³ m) gehemm
unspezifisch an da N n A
Blutzucker senkt wie DBI (ABG) das in vivo ähnlich stark den genannten Enzyme ausübte einen wesentlich geringeren Hemmeffekt auf die Autoren als

Eine Hemmung der Cytochrom c Oxydase wurde den von STEINER und WILLIAMS
Messung des O

gew
fests
samt
wahr
Stoffwechselschritte ssstufen im Tricarbonsäurecyclus eine Hemmung fest von Phosphoenolbrenztraubensäure (z B WOOD WERKMANN Reaktion Bildung Auch die Glucose 6 Phosphatdehydrogenase (UTTER Reaktion)) nicht gehemmt wurden (WILLIAMS TYBERGHEIN HYDE und NIELSEN)

Die Hemmung der Succinatoxydation konnten WICK LARSON und SERIF durch Zugabe von Askorbat aufheben was darauf hinweist daß die Succinodehydrogenase selbst nicht gehemmt ist Eine solche Hemmung konnte auch von UNGAR PSYCHOYOS und HALL ausgeschlossen werden

Sowohl KRUGER SKILLMAN und HAMWI als auch UNGAR PSYCHOYOS und HALL gelang es die durch DBI hervorgerufene Einschränkung der Zellatmung durch Zugabe von entkoppelnden Substanzen (2 4 Dinitrophenol Salicylat Dicumarol) teilweise wieder aufzuheben Diese Ergebnisse bestätigen bzw ergänzen die von HOLLUNGER mit Guanidin erhobenen Befunde (s S 148) Hollunger hatte ja bereits aus der Tatsache daß entkoppelnde die Atmungshemmung des O
auf der Stufe
kommt es zun

worden war zeigten eine etwas weniger ausgeprägte Einschränkung der Atmung (10–20%) (Steiner und Williams 1958b, Ungar)

Herzmuskelbrei weist unter diesen Bedingungen keine signifikante Einschränkung der Atmung auf (Ungar)

An Fettgewebe ist dagegen bei 2 10 ³ m DBI eine deutliche Einschränkung der Atmung nachzuweisen gemessen an der Oxydation von Glucose Acetat und Succinat (Wick Larson und Sfrif) Die Atmungshemmung ist direkt abhängig von der DBI Konzentration Die Oxydation von Acetat wird noch bei Konzentrationen von 6 75 10 ⁴ m DBI um 30% gehemmt

d) Glykolyse Unter der Wirkung von DBI kommt es sowohl im Muskel (Rattendiaphragma) (Tyberghein und Williams Steiner und Williams Forbath und Clarke 1959) als auch in Leberschnitten (Tyberghein und Williams) zu einer Steigerung der anaeroben Glykolyse wie an einer Zunahme der Lactat und Phosphatabgabe zu erkennen ist Die Steigerung der Lactatbildung

Zunahme sondern eine Abnahme der Lactatabgabe gegenüber Kontrollen obwohl die Atmung in diesen Versuchen um 60% eingeschränkt war Nach Ungar

(. 10 ⁴ m) am isolierten Rattendiaphragma um etwa 26,5% sehen — Für die gestellte Frage erscheint aber ein Zellhomogenat nicht geeignet da sich bekanntlich die Fermente der Glykolyse im Cytoplasma die Fermente des Tricarbonsäurecyclus und der Atmungskette in den Mitochondrien befinden Die Intaktheit der räumlichen Beziehungen ist aber gerade bei einem so komplexen Mechanismus

DBI

eine gesteigerte Pentoseaufnahme In ihren Vergleichsversuchen führte Insulin erwartungsgemäß zu einer gesteigerten Aufnahme von Glucose Fructose d Arabinose und d Xylose Die Galaktoseaufnahme wurde von Clarke und Forbath nicht untersucht Ungar sah aber an der eviscerierten Katze keine gesteigerte Galaktos

Insulin beschrieben

die unter den oben

Stoffwechseleffekte entfalten zu einer für Glucose und Fructose spezifischen Leistungssteigerung eines aktiven Transportmechanismus in der Zellmembran

führen Unter Berücksichtigung der Befunde von CLARKE und FORBATH, sowie von unspezifische, durch it befriedigend erklä w Galaktose

Zur Zeit gibt es keine befriedigende Erklärung für den fehlenden DBI Effekt auf die Pentose- bzw Galaktoseaufnahme

ζ) Untersuchungen zur Lokalisation der Biguanidwirkung im intermediären Stoffwechsel. STEINER und WILLIAMS (1958b) stellten bei DBI Konzentrationen über 1 0 10^{-3} m eine zunehmende Hemmung der Succinooxydase (Rattenleber) fest Auch die Succinodehydrogenase wurde bei höheren DBI Konzentrationen (über 3 3 10^{-3} m) gehemmt Diese Hemmung sahen die genannten Autoren als unspezifisch an da N_1 n Amylbiguanid (ABG), das in vivo ähnlich stark den Blutzucker senkt wie DBI einen wesentlich geringeren Hemmeffekt auf die genannten Enzyme ausübte

Eine Hemmung der Cytochrom c Oxydase wurde mit 2 verschiedenen Metho

während andere Stoffwechselschritte (z B WOOD WERKMANN Reaktion, Bildung von Phosphoenolbrenztraubensäure [UTTER Reaktion]) nicht gehemmt wurden Auch die Glucose 6 Phosphatdehydrogenase (Zwischenferment) wird nicht gehemmt (WILLIAMS TYBERGHEIN HYDE und NIELSEN)

Die Hemmung der Succinatoxydation konnten WICK LARSON und SERIF durch Zugabe von Askorbat aufheben was darauf hinweist, daß die Succinodehydrogenase selbst nicht gehemmt ist Eine solche Hemmung konnte auch von UNGAR PSYCHOYOS und HALL ausgeschlossen werden

Sowohl KRÜGER SKILLMAN und HAMWI als auch UNGAR PSYCHOYOS und HALL gelang es die durch DBI hervorgerufene Einschränkung der Zellatmung durch Zugabe von entkoppelnden Substanzen (2 4 Dinitrophenol Salicylat

kommt es zum Auftreten energiereicher in ihrer Struktur noch unbekannter

Zwischenverbindungen die eine Hemmwirkung auf die Atmung ausüben Diese ... ine Rolle, da die energiereiche Zwischen ... nergie auf eine Phosphatbindung rasch ... Aufnahme von Phosphat ATP entsteht (s Leuthard S 498) ...

... den Angebot an ADP ... hemmenden Zwischenverbindung bedin ... Mangel und bei gealterten Mitochondr ... Guanidin bzw Guanidinderivate auf andere Weise zu einer Anhaufung der atmungshemmenden Zwischenverbindung fuhren

Es ist ohne weiteres verstandlich daß sämtliche DPN abhängigen Schritte des Krebscyclus gehemmt sind, da ja der zur DPN H Oxydation notwendige Elektronentransport uber die Diaphorasen auch in die Atmungskette einmündet, und zwar auf Hohe des Cytochrom b, möglicherweise auch des noch umstrittenen Slater Faktors, in jedem Falle also unterhalb des Cytochrom c Ungar, Psychoyos und Hall schließen sich trotz der reichlich vorhandenen Indizien nicht der Hollungerschen Vorstellung an, sondern glauben an eine kompetitive Verdrängung des DPN durch die Guanidinderivate an den einzelnen Enzymen Bedenkt man die Vielzahl der gehemmten Stoffwechselschritte und die relative Übereinstimmung in der Starke der Hemmung (ganz besonders aber die gute Übereinstimmung der von Ungar selbst erhobenen Befunde mit denen von Hollunger, sowie Wick u Mitarb) so erscheint die Ungarsche Vorstellung von ... gnet, den Guanidinderivaten das

... noch weitere Argumente gegen die Vorstellung vor daß im Tierversuch die Blutzuckersenkung eine Folge der Atmungshemmung sei So fuhrt nach ihren Untersuchungen DBI (50 mg/kg s c) bei der Taube zu einer Blutzuckersenkung wahrend ein Hemmeffekt auf die Atmung von Mitochondrienpraparationen aus Taubenleber, herz und muskel ...

... nen durchgefuhrt, wo sich vielleicht eine gunstigere Relation gefunden hatte Außerdem spielen wie die Autoren selbst angeben unter in vivo Bedingungen (Hypoglykamieversuche) auch Resorptions und Permeabilitätsverhaltnisse eine andere Rolle Schließlich ist festzustellen, daß die 3 untersuchten Praparate, die am starksten den Blutzucker senkten (DBI N_1 n Amylbiguanid, Synthalin A) auch den O_2 Verbrauch am stärksten hemmten, sogar unter den bereits kritisch ...

UNGAR erwähnte Salicylat) eben doch eine Hypoglykämie machen (vgl S 199ff) STAUB erinnert daran daß CLAUDE BERNARD bereits vor Jahrzehnten durch O_2 Mangel am Tier eine Hypoglykämie erzeugen konnte VAN MIDDLESWORTH KLINE und BRITTON beobachteten an Ratten die 12 Std gehungert hatten

(zit nach MADISON und UNGER 1959) erwähnt nach denen DBI im Gegensatz zu den Befunden anderer Autoren (TYBERGHEIN und WILLIAMS FORRATH und CLARKE WICK und LARSON) in Leberschnitten normaler Ratten eine 2–3fache Steigerung der Glucoseoxydation über den Hexosemonophosphat Shunt (Horecker Cyclus) bewirken soll

η) Potenzierung der Insulinwirkung in vitro BOLINGER MCKEE und DAVIS (1960) fanden daß eine Steigerung der Glucoseaufnahme durch das isolierte Rattendiaphragma erst oberhalb einer DBI Konzentration von 1 10 ^{5} m im Inkubationsmedium eintritt Der maximale Effekt wird durch eine DBI Konzentration von 2 10^{-3} m bewirkt Bei Konzentrationen über 2 5 10 ^{3} m ist die Steigerung der Glucoseaufnahme gegenüber dem maximalen Effekt vermindert Dieses steht in guter Übereinstimmung mit den Befunden von STEINER und WILLIAMS (1958b) sowie UNGAR DBI Konzentrationen (5 10 ^{5} bis 1 10^{-4} m) die alleine keinen Effekt haben führen zu einer deutlichen Steigerung der Glucoseaufnahme durch das isolierte Rattendiaphragma wenn dieses mit Insulin vorinkubiert worden war Die Glucoseaufnahme bei Vorinkubation mit Insulin (5 10^{-4} E/ml Medium) erreichte bei einer DBI Konzentration von 5 10 ^{5} m ihren Maximalwert (verglichen mit Kontrollen die nur mit Insulin inkubiert wurden) Durch Erhöhung der DBI Konzentration unter den gleichen Bedingungen auf 2 10^{-3} m konnte keine weitere Steigerung der Glucoseaufnahme bewirkt werden

Hier zeichnet sich also die Möglichkeit einer Potenzierung der Insulinwirkung ab die besonders bei den im Verhältnis zum Tierversuch wesentlich kleineren klinisch verwendeten Biguaniddosen von Bedeutung sein könnte

2 Untersuchungen am nichtdiabetischen Tier

α) Glucoseaufnahme NIELSEN SWANSON u Mitarb führten Untersuchungen am eviscerierten nephrektomierten Meerschweinchen aus Die Leber wurde durch Abbinden aller zu und abführenden Verbindungen ausgeschaltet Bei den so operierten Tieren betrug der Blutzuckerabfall der Kontrollen nach 60 min

mit Synthalin am Dale Tier erhobenen Befunden

Im Gegensatz hierzu fanden WICK und LARSON an eviscerierten nephrektomierten Kaninchen keine Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme durch DBI

CREUTZFELDT …
CREUTZFELDT) …
und CREUTZFELDT SÖLING WERCHAU …
der Milchsäure ist der gegebenen DBI Dosis proportional … FELDT) Der Lactatspiegel im Blut beginnt bereits anzusteigen bevor ein Blutzuckerabfall feststellbar ist (TYBERGHEIN und WILLIAMS SÖLING und CREUTZFELDT) was für den … Zusammenhang zwischen Blutzuckerabfall und Glykolysesteigerung … Der meist gleich starke prozentuale Anstieg … CREUTZFELDT) weist …
Entsprechend konnten WILLIAMS TYBERGHEIN … schweinchen nach 20 mg/kg DBI s c keine Verminderung der CO_2 … stellen Auch der Anteil von $^{14}CO_2$ am Gesamt CO_2 nach Gabe von ^{14}C markierter Glucose änderte sich nicht

γ) Glucoseabgabe der Leber NIELSEN SWANSON u Mitarb sahen am Meerschweinchen nach DBI (30 mg/kg s c) eine deutliche Abnahme der Glucosedifferenz zwischen Vena cava inf und Vena hepatica Sie schließen daraus auf eine … -derte Glucoseabgabe der Leber Dieser Schluß ist aber erst möglich bei … messung da es nach DBI theoretisch zu einer stark … ien kann wie sie von TRANQUADA KLEEMAN und BROWN (…) … achgewiesen wurde (s S 176)

δ) Wirkung auf die Gluconeogenese Die nach Injektion von 2 g/kg dl Alanin beim Meerschweinchen zu beobachtende Glykogenanreicherung in der Leber bleibt aus wenn 30 min zuvor 15 mg/kg DBI gegeben werden Es tritt statt dessen die gleiche Glykogenverarmung der Leber auf wie man sie auch sonst nach DBI beobachtet (WILLIAMS TYBERGHEIN HYDE und NIELSEN) Dies ist als Hinweis auf eine Hemmung der Gluconeogenese durch DBI zu werten Die Hemmung scheint auf der Ebene der Aminosäuredesaminierung stattzufinden da von STEINER und WILLIAMS (unveröffentlicht zit nach STEINER und WILLIAMS 1959) eine Hemmung der Arginase ausgeschlossen werden konnte Bilanzuntersuchungen konnten in der Tat eine wesentlich verminderte Stickstoffausscheidung im Urin bei DBI behandelten Meerschweinchen nachweisen die durch einen ebenfalls vorhandenen Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs nicht ausreichend zu erklären war (WILLIAMS TYBERGHEIN HYDE und NIELSEN) Da auch bei nephrektomierten Tieren nach DBI gegenüber Kontrollen ein wesentlich verlangsamter Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs in Erscheinung tritt (TYBERGHEIN und WILLIAMS) … ß eine Hemmung der Gluconeogenese durch Guanidinderivate als bewiesen … Eine Hemmung der Gluconeogenese beim Kaninchen durch … -IERWICK SAHYUN und HILL nachgewiesen … wesentlich langsamer … konnte die gleichzeitig festgestellt … ossen werden Unabhängig von der Frage der Gluco… wohl bei den alten Synthalin als auch bei den neueren DBI Versuchen … nstoff im Blut trotz verminderter Gluconeogenese ansteigt was auf eine Störung der Nierenfunktion hinweist (vgl S 203 f)

ε) Hemmung des Insulinabbaus Eine Hemmung des Insulinabbaus in der Leber durch DBI die von WILLIAMS TYBERGHEIN HYDE und NIELSEN in vitro festgestellt wurde muß als unspezifische Proteasenhemmung angesehen werden Der Glucagonabbau wurde in diesen Versuchen in gleicher Weise gehemmt

Außerdem konnte in vivo keine Hemmung des Insulinabbaus nachgewiesen werden (WILLIAMS TYBERGHEIN u Mitarb)

zu keiner additiven Wirkung auf den Blutzucker Die feststellbaren metabolischen

traubensaure beim Meerschweinchen nicht signifikant (ANDREU KERN SOLING und CREUTZFELDT)

η) Die Wirkung von Methylenblau auf die Blutzuckersenkung An Meerschweinchen und Ratten kann der Blutzuckerabfall sowohl nach DBI als nach

raschen Ausscheidung von Methylenblau halt der protektive Effekt nicht langer als 2—4 Std an Glutathion hat keine Wirkung auf die Blutzuckersenkung (SOLING WERCHAU AHRENS und CREUTZFELDT)

ϑ) Indirekte Stoffwechselveränderungen durch Adrenalinausschuttung Es ist noch die Frage zu erortern inwieweit bereits beschriebene Stoffwechseleffekte durch die im Tierversuch stets von Guanidinderivaten hervorgerufene Adrenalin

Adrenalins fur die Geschwindigkeit der initialen Glykogenolyse in der Leber wurde bereits eingegangen Es ist bekannt daß Adrenalin die von Insulin bewirkte Glucoseaufnahme des Diaphragma in vitro hemmt (GROEN u Mitarb) Ein Effekt des Adrenalins auf die durch DBI gesteigerte periphere Glucoseaufnahme fehlt oder tritt erst bei außerordentlich hohen Adrenalinkonzentrationen (0 1 mg %) in Erscheinung (BOLINGER McKEE und DAVIS 1959) Durch Steigerung der DBI Konzentration ist auch die mit sehr hohen Adrenalinkonzentrationen zu erzielende maßige Hemmung der Glucoseaufnahme aufzuheben Der Anteil des Adrenalins an den in vivo nach Guanidinderivaten zu beobachtenden Stoffwechselverande

nennenswerter Beteiligung des Nebennierenmarkes nicht zu erwarten Daß es sich beim Kaninchen anders verhält geht aus den schon erwähnten Versuchen von HUDSAKO hervor Beim Hund der nach DBI überhaupt keinen Blutzuckerabfall sondern meist eine Steigerung zeigt muß der dennoch nachweisbare starke Anstieg von Lactat und Pyruvat im Blut (SÖLING und CREUTZFELDT) sogar zum größeren Teil auf einen Adrenalineffekt bezogen werden

i) Stimulierung der Insulinsekretion Auf Grund der *neueren vorwiegend mit* DBI durchgeführten in vitro-Untersuchungen wird heute bei der Erklärung der Blutzuckersenkung fast ausschließlich der Glykolyse steigernde Effekt der Guanidinderivate als Wirkungsprinzip erörtert Es gibt aber Untersuchungen die dafür sprechen daß im Tierversuch durch Guanidinderivate auch eine Stimulierung der Insulinsekretion bewirkt wird oder zumindest bewirkt werden kann

Bei der Besprechung des Guanidins ist bereits auf die Untersuchungen von CLARK (1923) hingewiesen worden die eine durch Vagusreizung hervorgerufene Stimulation der Insulinsekretion sehr wahrscheinlich machten (vgl S 148) Für Synthalin A ist die gleiche Frage in sehr gründlichen Versuchen von ZUNZ und LA BARRE am Hund geprüft und positiv beantwortet worden

Es kamen Synthalindosen zur Anwendung die so niedrig lagen (1—2 mg/kg i v) daß sie nur am adrenalektomierten Hund zu einer meßbaren Blutzuckersenkung führten In einer ersten Versuchsreihe wurde die große Pankreaskopfvene eines adrenalektomierten Spenderhundes jeweils mit der Vena jugularis eines zweiten adrenalektomierten Empfängerhundes verbunden Die Verbindung blieb verschlossen bis sich das Synthalin im Spenderhund verteilt hatte Nach Öffnen der Verbindung zeigte sich in allen Experimenten bereits innerhalb der ersten 30—60 min ein hochgradiger Blutzuckerabfall beim Empfängerhund während der Blutzucker des Spendertieres unverändert blieb Bei Kontrollen (Hundepaare ohne Synthalin) blieb auch beim Empfängerhund ein Blutzuckerabfall aus Wurde das gleiche Experiment durchgeführt dem Spenderhund aber vor der Synthalingabe die Nn vagi durchtrennt so rief Synthalin keinen Effekt beim Empfängerhund hervor In einer dritten Versuchsanordnung wurde der Kopf des Spenderhundes (A) in allen seinen Verbindungen so vom Rumpf getrennt daß nur noch die Nn vagi belassen wurden Der so vom Rumpf getrennte Kopf wurde vom Rumpf eines dekapitierten dritten Hundes (C) durchblutet (Die Hunde A und C wurden künstlich beatmet) Der adrenalektomierte Spenderhund A stand wie in den vorausgehenden Experimenten über die Pankreaskopfvene mit dem adrenalektomierten Empfängerhund B in Verbindung Dem Hund C wurde Synthalin i v injiziert Das Synthalin gelangte also mit dem Kreislauf der Hunde A und B überhaupt nicht in Berührung Nach der Synthalinjektion kam es zu einem mäßigen Blutzuckerabfall bei Hund C Der Abfall ist verständlich da dekapitierte Tiere durch *Fehlen der* hyperglykämischen Gegenregulation eher eine Blutzuckersenkung zeigen als intakte Tiere (KRONEBERG und STOEPEL) Hund A zeigte überhaupt keine Blutzuckerbeeinflussung Hund B der Empfängerhund wies eine sehr ausgeprägte Blutzuckersenkung auf die bei Kontrollversuchen (Kochsalzinjektion) fehlte

Diese Befunde sind gar nicht anders zu erklären als daß es nach Synthalin über eine Vagusreizung zu einer vermehrten Insulinausschüttung aus dem Pankreas gekommen ist Ein solcher Gedanke ist 1927 bereits von MÜLLER und REINWEIN sowie von BERTRAM ausgesprochen worden BERTRAM hatte sich dabei auf die Beobachtung gestützt daß kleine Konzentrationen von parasympathicuserregenden Drogen (z B Pilocarpin Acetylcholin Cholin Physostigmin) blutzuckersenkend und erst in großen Dosen blutzuckersteigernd wirken Beide Wirkungen konnen im Tierversuch durch Atropin aufgehoben werden (BERTRAM 1927)

Auch die Befunde von RALLI und TIBER sprechen dafür daß ein zur Insulinsekretion befähigter Pankreasrest an der Stoffwechselwirkung der Guanidinderivate beteiligt ist Während bei total pankreatektomierten Hunden nach Glucosegabe durch Synthalin keine Blutzuckersenkung erzielt werden konnte war eine solche Wirkung beim teilpankreatektomierten Hund festzustellen Ein Absinken des durch Glykokollgabe erhöhten Aminosäurestickstoffs im Blut war durch Synthalin beim teilpankreatektomierten nicht aber beim totalpankreatektomierten Tier zu erreichen

Die Untersuchungen von Zunz und La Barre lassen es zunächst möglich

zahlreichen Autoren für normale und alloxandiabetische Kaninchen bestätigt werden (Fodden, Fodden und Read, v. Holt, Kröner und Kühnau, Creutzfeldt und Tecklenborg). Auch beim Meerschweinchen führen Synthalin A (Runge 1954, Creutzfeldt 1954, Creutzfeldt und Tecklenborg, Korf und

borg). Erst 1954 wurde dieser Befund durch v. Holt, v. Holt, Kröner und Kühnau, v. Holt und Ferner sowie Ferner und Runge ursächlich für die blutzuckersenkende Eigenschaft des Synthalins verantwortlich gemacht. Ein solcher Effekt sollte durch Ausfall oder Unterproduktion von Glucagon zustande kommen. Diese Anschauung setzt voraus, daß die normale Blutzuckerhöhe wesentlich vom Glucagon bestimmt wird, wofür es keinen Anhalt gibt (s. hierzu die Übersicht bei Creutzfeldt 1957). Beim Hund, dem nach Teilpankreatektomie lediglich der nur B-Zellen enthaltende Duodenalschwanz des Pankreas belassen wird, tritt kein Glucagonmangelsyndrom auf (Bencosme). Davis sah beim Kaninchen nach Synthalin B, das ebenfalls den Blutzucker senkt, keine A-Zellschäden. Fodden hatte bereits 1953 darauf hingewiesen, daß Kobaltchlorid die A-Zellen

direkte α-cytotoxische Wirkung des Synthalins an. DAVIS sowie CREUTZFELDT und TECKLENBORG deuten die Veränderungen als sekundäre Degeneration infolge Erschöpfung. Dabei ist es wenig wahrscheinlich, daß die übermäßige Glucagonproduktion im Gefolge der Hypoglykämie zustande kommt, weil dann eine *Parallelität zwischen dem Ausmaß der Blutzuckersenkung und dem Grad der*

wäre. Sie müssen vielmehr als mehr oder

Zellen auf die Veränderungen des übrigen

CREUTZFELDT und TECKLENBORG sowie

untersuchten die Wirkung von Synthalin A auf die Glucoseabsorption von alloxandiabetischen und pankreatektomierten Hunden. Während die Glucoseabsorption

normaler Ratten erkennen.

3. *Experimenteller Diabetes*

α) **Diabetes nach Pankreatektomie.** Nach FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926) senkt Synthalin auch beim pankreaslosen Hund den Blutzucker (10 mg/kg s. c. oder 20–30 mg/kg oral). Dieser Befund konnte zunächst von HEDON und VERTZMANN, RATHERY, KOURILSKY und GILBERT sowie RALLI und TIBER nicht bestätigt werden. Auch MÜLLER und REINWEIN sahen am pankreaslosen Hund keine überzeugenden Blutzuckersenkungen durch Galegin. Wahrscheinlich er

suchergruppen haben aber keine Angaben über die Versuchsbedingungen gemacht

an bei chronisch alloxandiabetischen Ratten

dauernde Be

und oralen

handlung ... Eine Abnahme der Glucosurie konnte mit Sicherheit auf eine Glucosetoleranz. Eine Abnahme sowie eine Verkleinerung des Glomerulumfiltrates verzögerte Nahrungsaufnahme sowie eine Verkleinerung des Glomerulumfiltrates

... werden. FODDEN beobachtete bei alloxandiabetischen Kaninchen

ende

trat

Tiere

wiesen vor Synthalin keine Ketose auf, andererseits führte Synthalin beim gesunden Tier zur völligen Glykogenverarmung, ohne daß eine Ketose auftrat. FODDEN vermutet, daß der durch Synthalin bewirkte A-Zellschaden die Metabolisierung der beim Diabetes vermehrt anfallenden Fettstoffwechselprodukte verhindert und so zur Ketose führt. Wahrscheinlicher erscheint, daß die Kombination von Synthalin bedingtem Leberschaden mit der direkt und/oder indirekt (über den Diabetes) durch Alloxan bedingten Leberstoffwechselstörung zum Zusammenbruch des Fettstoffwechsels führt. Hinzu kommt die Hemmung der Glucoseoxydation in der Leber durch Synthalin. SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (1959 b) fanden bei Kaninchen mit leichtem Alloxandiabetes nach DBI (100 mg pro Tier i. v.) eine leichte Erhöhung der Ketonämie von 7,3 mg % auf 13,7 mg %. Diese Erhöhung traf zeitlich zusammen mit dem Maximum der Blutzuckersenkung. Der Befund in den Versuchen von FODDEN ist wesentlich stärker ausgeprägt, weil mit verhältnismäßig hohen Dosen des im Tierversuch stärker lebertoxischen Synthalin gearbeitet wurde. Beide Untersuchungen lassen aber sichtbar werden, daß im Tierversuch eine Blutzuckersenkung noch keineswegs mit

starken Einfluß (STAUB und KÜNG, STAUB und JEZLER, ÖSTERREICHER und SNAPPER). Biguanide – soweit untersucht – hingegen nicht (HESSE und TAUBMANN). Nach Synthalin erholen sich phlorrhizindiabetische Hunde – selbst wenn sie sich bereits im Prakoma befinden – innerhalb von Stunden. Dabei geht die Glukosurie zurück, gleichzeitig aber auch die Lactacidurie und die Acetonurie. Der Blutzucker – beim phlorrhizindiabetischen Hund meist im Bereich der Norm – nimmt nicht ab (ÖSTERREICHER und SNAPPER, STAUB und KÜNG). Das Synthalin scheint in diesem Falle auf die durch Phlorrhizin verursachte Nieren

Möglicherweise spielt auch die Dekamethylenkette des Synthalins eine Rolle. Diese Vorstellung erfährt ihre Unterstützung durch die Tatsache, daß langkettige Dicarbonsäuren ebenfalls die Glucosurie beim phlorrhizindiabetischen Tier vermindern können (BAER und BLUM). Beim Phlorrhizindiabetes des Hundes wird

Phlorrhizindiabetes nicht vor.

III. Untersuchungen am Menschen zum Wirkungsmechanismus

a) Glykolysetheorie

für das Zustandekommen der Blutzuckersenkung beim Menschen ab (STAUB und

Lactat und Pyruvat durch die Leber. Diese Befunde sprechen ebenfalls gegen das Vorliegen einer gesteigerten anaeroben Glykolyse in der Leber des Menschen nach DBI. BERINGER, HUPKA u. Mitarb. stellten außerdem in der Leber von DBI-behandelten Diabetikern (Therapiedauer 4 Monate) keine Verminderung des histochemisch dargestellten Glykogens fest, wie ihn die Tierversuche erkennen ließen, sondern eine verstärkte Glykogenreaktion. Diese war allerdings nicht so stark wie nach Tolbutamid. Kombination mit Insulin führte zu einer weiteren Leberglykogenzunahme (BERINGER und THALER). Im Muskel wurde nach DBI-Behandlung jedoch eine deutliche Glykogenabnahme beobachtet (BERINGER, HUPKA u. Mitarb.).

Nur wenige Untersuchungen liegen über die periphere Glucoseaufnahme nach DBI-Behandlung beim Menschen vor. Sie sind zudem uneinheitlich. BUTTERFIELD, FRY und HOLLING sahen eine Zunahme der peripheren Glucoseaufnahme nach DBI, *aber nur in solchen Fällen, die auf eine Behandlung mit oralen Antidiabetica* gut ansprachen. MADISON und UNGER (1960) finden keine Steigerung der Glucose

c) *Andere endokrine Drüsen*

Das im Tierversuch nach DBI zu beobachtende fehlende Ansprechen des Blutzuckers auf Glucagon wird beim Menschen vermißt. FAJANS, MOORHOUSE, DOORENBOS, LOUIS und CONN (1960) fanden bei Gesunden überhaupt keinen Unterschied zwischen Kontrollen und DBI-behandelten Versuchspersonen hinsichtlich der Ansprechbarkeit auf Glucagon. Bei Diabetikern war die Blutzuckersteigerung nach Glucagon unter DBI-Behandlung sogar eher etwas stärker als bei Diabetikern ohne DBI.

Untersuchungen der Nebennierenrindentätigkeit durch Bestimmung der Steroidausscheidung im Urin ergaben keinen Hinweis für eine Beeinflussung durch DBI. Dies wurde von BERGEN und NORTON für die 17,21-Dihydroxy-, 20-Keto-steroide, von FAJANS, MOORHOUSE u. Mitarb. (1960) für die 17-Keto- und 17-Hydroxysteroide gezeigt (vgl. auch BERGEN, HILTON und NORTON).

Über die Beeinflussung der Gluconeogenese beim Diabetiker nach DBI fehlen Untersuchungen weitgehend. TRANQUADA u. Mitarb. (1959b, 1960) fanden, daß DBI beim Diabetiker nicht zu einer Änderung der Harnstoffproduktion der Leber führt.

LAMBERT (1958) hat eine vorübergehende Verminderung der ^{131}J-Speicherung in der Schilddrüse während einer DBI-Behandlung beschrieben. Dieser Befund konnte von SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (1959) nicht bestätigt werden.

d) *Stimulierung der Insulinsekretion*

Bereits zu Beginn der Synthalinaera war das geringe Ansprechen juveniler Diabetiker auf Synthalin aufgefallen. Aus diesem Grunde war sowohl von MÜLLER und REINWEIN, als auch von BERTRAM (1928) vermutet worden, daß der blut... *teilweise auf einer*

...rversuche von CLARK
... von Atropin auf den
... bei 2 Patienten die

synthalinbedingte Blutzuckersenkung durch Atropin nicht allzu stark abgeschwächt wurde, kam es bei 2 Patienten mit ausgesprochenem Altersdiabetes nach

Atropin kaum noch zu einer feststellbaren Blutzuckersenkung durch Synthalin Bei diesen Patienten führte Synthalin ohne Atropin zu deutlicher Senkung des Blutzuckers

Die Untersuchungen von Bertram finden eine gewisse Parallele in einer neueren Arbeit von Jordan in der über die blutzuckersenkende Eigenschaft eines Cholinesterasehemmstoffes (Neoeserin) berichtet wird Auch Butterfield, Fry und Holling vermuten daß die Wirkung des DBI mindestens teilweise an die Anwesenheit von Insulin gebunden ist weil eine Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme nach DBI ebenso wie nach D 860 nur bei solchen Patienten festzustellen war die auch eine ausreichende Beeinflussung des Blutzuckers zeigten In ähnlicher Weise kann der Befund von Bergen und Norton bewertet werden daß die nicht veresterten Fettsäuren im Blut beim Diabetiker nach DBI nur dann absanken also wie nach Insulin reagierten (Gordon und Cherkes) wenn der Blutzucker gut auf DBI ansprach

c) Schlußfolgerungen

Betrachtet man die bisher am Menschen mit Guanidinderivaten erhobenen [illegible]

[illegible] ohne weiteres auf den Mechanismus der Blutzuckersenkung beim Diabetiker geschlossen werden kann

Die bisherigen Untersuchungen beim Menschen machen es wenig wahrscheinlich daß eine Steigerung der anaeroben Glykolyse der Hauptwirkungs [illegible]

[illegible] le für den Mechanismus des anti [illegible] rst diskutiert werden kann wenn [illegible] el beim Menschen vorliegen

D. Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Guanidinderivaten

I. Synthalin

a) Dosierung

[illegible]

an bei dem täglich maximal 40 mg gegeben und nach jeweils 3 Tagen eine eintägige Pause eingelegt wurde Die Frankschen Dosierungsvorschläge sind aber von den meisten Untersuchern später als zu hoch abgelehnt worden UMBER wandte eine individuelle Dosierung an wobei — mit oder ohne Insulin — nur an jedem 2 Tag Synthalin gegeben wurde Die Tagesdosis lag zwischen 10 und 80 mg/Tag Tagesdosen über 50 mg wurden aber nur ausnahmsweise gegeben EISMAYER gab maximal 3 mal 10 mg pro Tag mit einer eintägigen Pause nach 3 Tagen sowie einer 1–2 Wochen langen Pause nach 4–6 Behandlungswochen Noch vorsichtiger wurde Synthalin von ADAM angewendet der nur insgesamt 10 mg täglich in mehreren (bis zu 6) Einzeldosen verabreichte BERTRAM (1928) vermißte bei einer Dosierung von 12 mg pro Tag einen ausreichenden Synthalineffekt Er sah i einer Dosierung von etwa 20 mg pro Tag noch die besten Resultate JACOBI l BRÜLL die für eine individuelle Dosierung plädierten betonten die Wichtig eines langsamen Einschleichens um bei nicht zu starken Unverträglichkeits ieinungen einen ausreichenden Blutspiegel zu erreichen

e Vorstellung im Synthalin einen insulinähnlichen Stoff vor sich zu haben vk (1928) ewogen dem Synthalin ein bestimmtes *Insulinäquivalent* l mg Synthalin etwa einer Einheit Insulin entsprechen Virkung beider Substanzen auf die Glucosurie des ∗ehe Erfahrung hat gezeigt daß sich die Vorstellung nz des Synthalins nicht aufrechterhalten läßt ınd gänzlich unbrauchbar bei solchen Patien ı hingegen überhaupt nicht ansprechen

hen Stoffwechsellage durch Synthalin

Hyperglykämie

ısel des Diabetikers steht die Vermin vk NOTHMANN und WAGNER berich kerausscheidung bis zu 50 g/Tag erminderung bis zu 30 g pro Tag r tritt demgegenüber zurück Von ng mitgeteilt, daß Synthalin zu er Erniedrigung des Blutzuckers OBI und BRÜLL) Dieser Befund ntersuchungen am phlorrhizin höhung der Nierenschwelle für surieverminderung

Atropin kaum noch zu einer feststellbaren Blutzuckersenkung durch Synthalin. Bei diesen Patienten führte Synthalin ohne Atropin zu deutlicher Senkung des Blutzuckers.

Die Untersuchungen von BERTRAM finden eine gewisse Parallele in einer *neueren Arbeit* von JORDAN, in der über die blutzuckersenkende Eigenschaft eines Cholinesteraseheimmstoffes (*Neoeserin*) *berichtet* wird. Auch BUTTERFIELD, FRY und HOLLING vermuten, daß die Wirkung des DBI mindestens teilweise an die Anwesenheit von Insulin gebunden ist, *weil eine* Steigerung der peripheren Glucoseaufnahme nach DBI ebenso wie nach D 860 *nur bei solchen Patienten* festzustellen war, die auch eine ausreichende *Beeinflussung des Blutzuckers zeigten*. In ähnlicher Weise kann der Befund von BERGEN und NORTON *bewertet werden*, daß die nicht veresterten Fettsäuren im Blut beim Diabetiker *nach DBI nur* dann absanken, also wie nach Insulin reagierten (GORDON und CHERKES), *wenn* der Blutzucker gut auf DBI ansprach.

e) Schlußfolgerungen

Betrachtet man die bisher am Menschen mit Guanidinderivaten erhobenen

ohne weiteres auf den Mechanismus der Blutzuckersenkung beim Diabetiker geschlossen werden kann.

Die bisherigen Untersuchungen beim Menschen machen es wenig wahrscheinlich, daß eine Steigerung der anaeroben Glykolyse der Hauptwirkungs

zuckersenkung beim normalen Menschen und mit zunehmender Schwere des Diabetes einen immer schwächeren Effekt, während bei den Guanidinderivaten überhaupt nur beim Diabetiker, nicht jedoch beim Gesunden Wirkungen auf den Blutzucker zu beobachten sind.

[illegible] dieser Stelle betont, daß die Relevanz aller bisher in

es anti

n wenn

n

D. Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Guanidinderivaten

I. Synthalin

a) Dosierung

Von FRANK, NOTHMANN und WAGNER (1926) wurde anfangs beim Erwach

" auf 2 Einzeldosen mit einer ein

ab FRANK ein Dosierungsschema

an, bei dem täglich maximal 40 mg gegeben und nach jeweils 3 Tagen eine ein tägige Pause eingelegt wurde. Die Frankschen Dosierungsvorschläge sind aber von den meisten Untersuchern später als zu hoch abgelehnt worden. UMBER

— mit oder ohne Insulin — nur an

Tagesdosis lag zwischen 10 und

aber nur ausnahmsweise gegeben

einer Dosierung von 12 mg pro Tag einen ausreichenden Synthalineffekt. Er sah bei einer Dosierung von etwa 20 mg pro Tag noch die besten Resultate. JACOBI und BRÜLL, die für eine individuelle Dosierung plädierten, betonten die Wichtig

Sie ist von Fall zu Fall verschieden und gänzlich unbrauchbar bei solchen Patienten, die auf Insulin gut, auf Synthalin hingegen überhaupt nicht ansprechen.

b) Die Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage durch Synthalin

1. *Glucosurie und Hyperglykämie*

Von allen Wirkungen auf den Stoffwechsel des Diabetikers steht die Verminderung der Glucosurie im Vordergrund. FRANK, NOTHMANN und WAGNER berich

zusammen mit den Ergebnissen der Synthalinuntersuchungen am phlorrhizindiabetischen Hund (s. S. 175) sprechen für eine Erhöhung der Nierenschwelle für Glucose durch Synthalin als Teilursache der Glucosurieverminderung.

2. *Ketoacidose*

Von FRANK, NOTHMANN u

die insulinähnlichen Eigensch

Ketose und der Acidose des D

sowie der Ausscheidung von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure ist von mehreren klinischen Untersuchern bestätigt worden (UMBER, MORAWITZ, STRAUSS). Eine solche Besserung der Ketose konnte aber immer nur bei relativ leichtem Diabetes erreicht werden. BERTRAM (1928) vermißte sie sogar in solchen Fällen. Bei Vorliegen eines mittelschweren bis schweren Diabetes mit mehr oder weniger ausgeprägter Ketose und Acidose wurde von den meisten klinischen Untersuchern eine Verschlechterung der Stoffwechsellage nach Synthalin beobachtet. BERTRAM (1928) fand nach Synthalinbehandlung von mittelschweren juvenilen Diabetikern

stets eine Verschlechterung der Stoffwechsellage, die auch nach Absetzen des Synthalins und Wiederaufnahme der Insulintherapie noch längere Zeit anhalten konnte. Nach Bertram (1928) kann sogar durch Synthalin der mittelschwere Diabetes in einen schweren Diabetes übergeführt werden. Desgleichen fand Kleeberg nach Abbruch einer Synthalintherapie wegen Dekompensation der

höheren

wieder

ch Syn-

thalin auch dann fest, wenn Glucosurie und Blutzucker gebessert oder normalisiert waren (Hirsch-Mamroth und Perlmann, Morawitz, Jansen und Baur, Jacobi und Brüll). Auch wenn das Insulin langsam durch Synthalin ersetzt wurde, kam es nach einiger Zeit bisweilen zum Bild einer Ketose, obwohl die Stoffwechsellage — gemessen an der Glucosurie — zunächst normalisiert erschien (Jansen und Baur).

c) Indikationsbereich

Frank, Nothmann und Wagner (1926) sahen zunächst nur beim Vorliegen eines diabetischen Präkoma bzw. Koma eine Kontraindikation der Synthalintherapie. Eine Zuordnung der Synthalintherapie zu bestimmten Formen fehlte nicht zuletzt deshalb, weil sich der Begriff „schwerer" und „leichter" Diabetes vorwiegend an der Größe des Insulinbedarfes, weniger aber an der Gesamtheit der Stoffwechselveränderungen orientierte. Die klinischen Erfahrungen haben

Synthalin zeigt, daß die Dauer des Bestehens der diabetischen Stoffwechselstörung für den Erfolg der Synthalin-Therapie nebensächlich ist. Grundsätzlich hing der Behandlungserfolg natürlich von der Fähigkeit des einzelnen Diabetikers zur Tolerierung einer bestimmten Synthalindosis ab. Damit waren einer mit

(Bertram

Insulin zusammen gegeben werden (Umber). In Kombination mit Insulin konnte durch Synthalin die Höhe der notwendigen Insulindosis häufig eingeschränkt werden. Umber ging dabei so vor, daß er bei einer Gabe von 25 mg Synthalin an jedem 2. Tag die Insulinmenge langsam abbaute (maximal um 4 E pro Tag). Auf diese Weise ließen sich bis zu 50 E Insulin einsparen. Die insulinsparende W... wurde in erster Linie an der Höhe des Blutzuckers und der Größe der

Während der

lediglich aus Gründen der Insulinersparnis umstritten blieb, erwies sich in einigen

Fallen die Kombination insofern als sinnvoll als sie mehr zu leisten im Stande war als jedes der beiden Therapeutica fur sich alleine Dieses traf besonders fur den instabilen juvenilen Diabetiker zu der zwischen Acidose und Hypoglykamie schwankt Bei diesen heute als brittle diabetics bezeichneten Fallen wurde unter Synthalin eine gewisse Stabilisierung der Stoffwechselsituation erreicht

Eine Kombination von Synthalin mit Insulin hat sich außerdem als wirksam erwiesen bei Fallen mit primarer oder sekundarer *Insulinresistenz* (FRANK NOTHMANN und WAGNER 1926 UMBER NISSEL und WIESEN)

suchungen BERTRAM (1928a u b)

d) Toxische Wirkungen des Synthalins beim Menschen

1 *Akute toxische Erscheinungen*

α) Symptomatik Hypoglykamien nach alleiniger Synthalintherapie wurden nicht beobachtet

u
1
v
I
A
u
I

FRANK NOTHMANN und WAGNER (1926a) haben bereits bei der ersten Beschreibung dieser Symptome auf die Ähnlichkeit mit den bei Katzen nach Guanidinvergiftung anzutreffenden Erscheinungen (FRANK STERN und NOTHMANN) hingewiesen und weniger einen lokalen als einen zentralen Auslosungsmechanismus angenommen Hierauf deutete bereits das Auftreten der Symptome bei Katzen auch nach parenteraler Guanidinapplikation hin Im gleichen Sinne spricht auch das Auftreten von Nebenerscheinungen die nicht den Magen Darm Trakt direkt betreffen wie z B Schweißausbruch Kopfschmerzen und funktionelle Herzbeschwerden (UMBER) Die Beobachtung daß synthalinbehandelte Patienten

noch zu besprechende Leberschadigung nach chronischer Synthalinverabreichung (s S 182f) Die in jungerer Zeit mit den Biguaniden gemachten Erfahrungen

Unter
eich für
die Synthalinbehandlung sehr verschieden war So sahen Priesel und Wagner bei allen ihren Fällen (Kinder) Unverträglichkeitserscheinungen Morawitz sowie Jansen und Baur beobachteten ebenfalls bei den meisten Patienten toxische Nebenerscheinungen Jacobi und Brüll sahen solche Symptome nur bei etwa einem Drittel der Patienten
Synthalinbehandlung hat (n
erscheinungen bei 49% alle

Beseitigung aller Symptome

behandlung durch Gaben von Calciumsalzen zu begegnen versucht Der Erfolg war wechselnd und ließ keine sicheren Schlüsse zu Strauss berichtet dagegen über gesteigerte Synthalinverträglichkeit nach Gaben von Calciumcarbonat bei

g

träglichkeitserscheinungen in den meisten Fällen gekommen sein, sondern es konnte häufig auch die Synthalindosis erhöht werden Auch andere Cholate (Degalol, Cholactol) wurden empfohlen (Adler, Morawitz) Der Erfolg der Cholatbehandlung blieb aber auf den Patientenkreis derjenigen Autoren beschränkt, die sie eingeführt hatten (Adler, Morawitz) Andere Untersucher (Umber) sahen von ihr keinen Erfolg

2 Toxische Erscheinungen bei langdauernder Synthalinbehandlung

Ausgedehnte klinische Untersuchungen über die Toxicität einer Substanz, wie sie heute routinemäßig bei der Neueinführung von Präparaten in die Therapie ... werden (rotes und weißes Blutbild, Leber und Nierenfunktions

n

n
gt
ıg

wurde (Staub und

der Leber nicht auszuschließen war FRANK selbst mußte 2 Falle von Ikterus mit

bei der aber mit großer Wahrscheinlichkeit schon vorher ein Leberschaden bestanden hatte Ein Fall von leichtem Ikterus nach Synthalin bei einem vorher lebergesunden Patienten wurde von JACOBI und BRÜLL mitgeteilt Auf weitere Mitteilung uber das Auftreten von Leberfunktionsstorungen und Ikterus die nur in Form von Diskussionsbemerkungen gemacht worden sind weist BERTRAM (1928a) hin Auch Leberbeschwerden ohne Auftreten eines Ikterus nach Synthalin sind beobachtet worden (BERTRAM 1928a) Im Gegensatz zu den mitgeteilten Befunden sah DAVID bei einem juvenilen Diabetiker bei dem die Synthalintherapie während einer Hepatitis aufgenommen worden war keine Verzogerung in der volligen Ausheilung der Erkrankung

Die Befunde einer lebertoxischen Synthalinwirkung beim Menschen scheinen eine starke Unterstutzung zu erfahren durch die bereits besprochenen Tierexperimente in denen histologisch einwandfreie Leberschaden nach Synthalin A und B nachgewiesen werden konnten (vgl S 158f) Angesichts der im Tierversuch angewendeten wesentlich hoheren Dosen durfen die Tierexperimente aber nur mit

(vgl hierzu die Übersicht von CREUTZFELDT 1959d)

β) **Nierenschäden.** Im Tierversuch führte Synthalin unter den Bedingungen, die einen Leberschaden h

ausgesprochene Oligurie nach Synthalin beobachtet In einem von Strauss beschriebenen Fall kam es dabei zu deutlichen Lid und Knöchelödemen

Die genannten Ikterusfälle zusammen mit den häufigen Unverträglichkeitserscheinungen und dem beschränkten Anwendungsbereich haben dazu geführt, daß die Synthalinbehandlung des Diabetes nicht mehr befürwortet, teilweise sogar strikt abgelehnt wurde (Bertram 1928, 1934, Maier Weinertsgrün 1937) Die Herstellung und der Verkauf gingen freilich bis zum Jahre 1945 in Deutschland weiter und wurden nur aus äußeren Gründen gänzlich eingestellt

II. Galegin

ausscheidung zu beseitigen bzw bis zu 30 E Insulin zu ersetzen (Reinwein) Mitteilungen über die chronische Toxicität des Galegin bei Tier und Mensch fehlen völlig

III. Biguanide

Mit dem Verlassen der Synthalintherapie waren zugleich auch die bei der

Synthalin und den Biguaniden besteht

a) Die Wirksamkeit der Biguanide auf den Blutzucker des gesunden Menschen

b) Ergebnisse der Biguanidtherapie des Diabetes mellitus

hat diese Vorstellung jedoch ... Behandlung, zumindest mit Biguaniden allein, muß der Patient in ähnlicher Weise bestimmte Voraussetzungen mitbringen, wie wir es von der Therapie mit Sulfonylharnstoffen her kennen

2. Untersuchungen zur Einstellbarkeit des Diabetes [illegible]

[illegible] Patienten [illegible] auf die [illegible] als normal [illegible] (SKILLMAN, KRUGER und HAMWI [illegible] u. Mitarb. (21 Patienten), McKENDRY u. Mitarb., SCHILLING [illegible].

[illegible] Therapie mit Biguaniden [illegible] Die [illegible] bei 20—30 E. Diese Feststellung machten alle Kliniker, die [illegible] untersucht haben [KRALL und BRADLEY (173 Patienten), ODELL u. Mitarb. (61 Patienten), SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (29 Patienten), McKENDRY, KUWAYTI und RADO (58 Patienten), SCHILLING (80 Patienten), AZERAD und LUBETZKI (118 Patienten)].

Dauer des Diabetes. Nach KRALL und BRADLEY ist die DBI-Behandlung um so aussichtsreicher, je kürzer der Diabetes besteht. Die gleiche Feststellung ist von SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (1959) für das DBI, von AZERAD und LUBETZKI für das N,N-Dimethylbiguanid getroffen worden. SCHILLING (1959a) mißt der Dauer des Diabetes keinen wesentlichen Einfluß bei, gibt aber an, daß Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer meist besser reagieren.

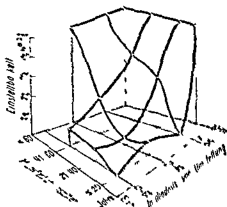


Abb. 2. Einstellbarkeit von Diabetikern [illegible] Therapie [illegible] DBI (in %) in [illegible] der Zuckerkrankheit (in Jahren) [illegible] (in Einheiten). Nach S[illegible] (19[illegible])

Im Gegensatz zu diesen Befunden sahen ODELL und Mitarb. sowie IHANQUADA, KLEEMAN und BROWN (1959a) keine Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes.

Manifestationsalter des Diabetes. Die Wirksamkeit der Biguanidtherapie ist um so größer, je höher das Alter zur Zeit der Diabetesmanifestation war. Diese Beziehung ist zuerst von KRALL und BRADLEY auf Grund größerer klinischer Erfahrung (173 Patienten) festgestellt und inzwischen mehrfach bestätigt worden (L[illegible]

[illegible]

[illegible] auf DBI allein umzustellen, während 10 ihre Insulindosis um 50% oder mehr herabsetzen konnten. [illegible]

[illegible] Angabe für DBI. Leider wurde von all diesen Autoren nur das aktuelle Alter berücksichtigt, in das ja sowohl die Dauer des Diabetes als auch das Manifestationsalter eingeht.

ausgesprochene Oligurie nach Synthalin beobachtet In einem von STRAUSS beschriebenen Fall kam es dabei zu deutlichen Lid und Knochelödemen

Die genannten Ikterusfalle zusammen mit den haufigen Unverträglichkeitserscheinungen und dem beschränkten Anwendungsbereich haben dazu gefuhrt, daß die Synthalinbehandlung des Diabetes nicht mehr befurwortet, teilweise sogar strikt abgelehnt wurde (BERTRAM 1928, 1934, MAIER WEINERTSGRÜN 1937) Die Herstellung und der Verkauf gingen freilich bis zum Jahre 1945 in Deutschland weiter und wurden nur aus äußeren Grunden ganzlich eingestellt

II. Galegin

[illegible]

völlig

III. Biguanide

Mit dem Verlassen der Synthalintherapie waren zugleich auch die bei der [illegible]

a) Die Wirksamkeit der Biguanide auf den Blutzucker des gesunden Menschen

Zu dieser Frage liegen nur wenige Untersuchungen vor Aus ihnen ist zu ent- [illegible]

senkung innerhalb von [illegible] von WILLIAMS gemacht [illegible]

b) Ergebnisse der Biguanidtherapie des Diabetes mellitus

So wenig im allgemeinen die früheren klinischen Erfahrungen mit dem Synthalin zum Vergleich mit der Wirksamkeit der Biguanide herangezogen wurden, so [illegible] ist auf die unterschiedlichen Eigenschaften von Sulfonylharnstoffen [illegible]

1. Untersuchungen zur Einstellbarkeit des Diabetes auf eine alleinige Biguanidtherapie

Körpergewicht. Übergewichtige fettleibige Patienten sprechen deutlich besser auf die Biguanidtherapie an als normal- oder untergewichtige (SKILLMAN, KRUGER und HAMWI 1959; LISBOA u. Mitarb. (21 Patienten); MCKENDRY u. Mitarb.; SCHILLING; AZERAD und LUBETZKI).

Insulindosis. Je größer die notwendige Insulinmenge war, um so seltener ist eine Therapie mit Biguaniden erfolgreich. Die durchschnittliche Grenzdosis liegt bei 20—30 E. Diese Feststellung machten alle Kliniker, die eine solche Beziehung untersucht haben (KRALL und BRADLEY (173 Patienten); ODELL u. Mitarb. (61 Patienten); SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (29 Patienten); MCKENDRY, KUWAYTI und RADO (58 Patienten); SCHILLING (80 Patienten); AZERAD und LUBETZKI (118 Patienten)).

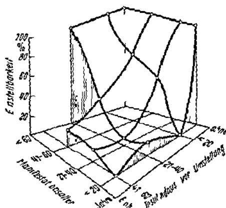


Abb. 2. Einstellbarkeit von Diabetikern auf eine Therapie mit DBI (in %) im Beziehung zum Manifestationsalter der Zuckerkrankheit (in Jahren) und zum Insulinbedarf (in Einheiten). Nach SCHILLING (1959a)

Dauer des Diabetes. Nach KRALL und BRADLEY ist die DBI-Behandlung um so aussichtsreicher, je kürzer der Diabetes besteht. Die gleiche Feststellung ist von SKILLMAN, KRUGER und HAMWI (1959) für das DBI, von AZERAD und LUBETZKI für das N_1,N_1-Dimethylbiguanid getroffen worden. SCHILLING (1959a) mißt der Dauer des Diabetes keinen wesentlichen Einfluß bei, gibt aber an, daß Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer meist besser reagieren.

Im Gegensatz zu diesen Befunden sehen ODELL und Mitarb. sowie TRANQUADA, KLEEMAN und BROWN (1959a) keine Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes.

Manifestationsalter des Diabetes. Die Wirksamkeit der Biguanidtherapie ist um so größer, je höher das Alter zur Zeit der Diabetesmanifestation war. Diese Beziehung ist zuerst von KRALL und BRADLEY auf Grund großerer klinischer Erfahrung (173 Patienten) festgestellt und inzwischen mehrfach bestätigt worden (LISBOA u. Mitarb.; MCKENDRY, KUWAYTI und RADO; SCHILLING; R. S. WALKER). POMERANZE und GADEK lehnen das Vorhandensein einer solchen Beziehung ab. Mißt man aber die von ihnen mitgeteilten Befunde mit den gleichen Kriterien, wie sie von KRALL und BRADLEY sowie SCHILLING angewandt wurden, so ergibt sich ebenfalls eine gewisse Abhängigkeit vom Manifestationsalter. POMERANZE und GADEK konnten von 81 Patienten, deren Diabetes nach dem 30. Lebensjahr begann, 39 auf DBI alleine umstellen und bei 6 Fällen die Insulindosis um 50% oder mehr senken. Von 17 labilen jugendlichen Diabetikern war dagegen nicht einer auf DBI allein umzustellen, während 10 ihre Insulindosis um 50% oder mehr herabsetzen konnten. Aber auch AZERAD und LUBETZKI stellten bei 118 mit N_1,N_1-Dimethylbiguanid behandelten Patienten keine Beziehung zum Alter fest. ODELL u. Mitarb. sowie SKILLMAN, KRUGER und HAMWI machen die gleiche Angabe für DBI. Leider wurde von all diesen Autoren nur das aktuelle Alter berücksichtigt, in das ja sowohl die Dauer des Diabetes als auch das Manifestationsalter eingeht.

Trotz dieser ...
Einstellb
der Sulfo
eind
sche
feste
Verg
sprec
ten (...)

2 Wirksamkeit bei verschiedenen Formen des Diabetes

Die Beurteilung der Wirksamkeit wird sehr unterschiedlich vorgenommen Während POMERANZE (POMERANZE, FUJIY und MOURATOFF, POMERANZE, POMERANZE und GADEK) sowohl jede Blutzuckererniedrigung nach DBI als auch jede Insulineinsparung bereits als Behandlungserfolg wertet, gelten z B fur SCHILLING nur solche Patienten als Biguaniderfolge die sich vollig auf Biguanid behandlung umstellen lassen Grundsatzlich sollte man beide Kriterien beruck sichtigen wobei die Insulineinsparung durch Biguanide nur dann als Behandlungs erfolg zu werten ist wenn der Insulinbedarf vorher abnorm hoch war oder die Stoffwechsellage gleichzeitig eine Verbesserung erfuhr (s unten)

α) Stabiler Diabetes des Erwachsenen. Der stabile Altersdiabetiker ohne ...

... RANZE und GADEK DEUIL STERNE) Die notwendigen Biguaniddosen sind meist ...

Insulindosen uber 40 E vollstandig durch Biguanide ersetzen (SCHILLING) SKILL MAN KRUGER und HAMWI (1959) sahen nie einen Erfolg, wenn der Insulinbedarf vor der DBI Behandlung 26 E uberstieg Bei Patienten, die ganz auf Biguanid ...

zuckerwerte fehlten

Insgesamt entspricht in dieser Gruppe der therapeutische Effekt dem der Sul fonylharnstoffe worauf wiederholt hingewiesen worden ist (KRALL und BRADLEY, R S WALKER SCHILLING DOBSON, DEUIL) Biguanide sind aber oft auch in Fallen von primarem oder sekundarem Sulfonylharnstoffversagen wirksam SCHILLING ...

mehr auf Sulfonylharnstoffe ansprechenden Diabetikern 34 mit DBI bzw DBB allein einstellen (s auch KRALL und BRADLEY)

β) Leichter juveniler Diabetes. Die Erfolge einer Biguanidtherapie in dieser *ohnehin recht kleinen Gruppe sind nicht so groß wie beim stabilen Diabetes des* Erwachsenen Immerhin gelingt es auch hier manchmal Patienten ganz auf Biguanide umzustellen (POMERANZE POMERANZE und GADEK, KRALL und BRADLEY, SCHILLING, R S WALKER) Es handelt sich dabei aber so gut wie immer … stellen

nicht als Therapieerfolg gewertet werden dürfen (vgl auch KRALL WHITE und BRADLEY) Bei WHITE und KRALL befanden sich z B von 38 DBI behandelten Kindern 20 (= 55%) in der Remissionsphase ihres Diabetes Nur diese Kinder konnten allein mit DBI kontrolliert werden Bei den anderen 18 Kindern handelte es sich um insulinbedürftige labile Diabetiker

γ) Insulinmangeldiabetes des Jugendlichen und Erwachsenen In Fällen von Insulinmangeldiabetes ist grundsätzlich eine Umstellung auf eine alleinige Biguanidtherapie nicht möglich Hingegen ist in vielen Fällen bei gleichzeitiger Behandlung mit Insulin und Biguaniden Insulin einzusparen Vor allem bei den mittelschweren Formen kann die Insulinmenge oft um mehr als 50% reduziert werden (POMERANZE POMERANZE und GADEK KRALL und BRADLEY MEHNERT und SEITZ 1958a, OTTO SEYDL und SCHÖLLERI SCHILLING AZERAD und LU

den Erfahrungen der meisten anderen Autoren Diabetikern, die bei Beginn der Biguanidbehandlung eine Ketose aufweisen oder eine Koma Anamnese haben sind gegenüber der alleinigen Biguanidtherapie praktisch resistent gleichgültig, ob es sich um jugendliche oder ältere Diabetiker handelt (SKILLMAN u Mitarb) Wird in diesen Fällen das Insulin unter gleichzeitiger Gabe von Biguaniden abgebaut, so kommt es bei Unterschreiten einer gewissen Grenze zum Auftreten oder zur V

Blutz

ange

ahren

ingen

amen

oft niedriger als die beim gleichen Patienten zur Blutzuckersenkung benötigten Die bessere Kontrollierbarkeit von labilen Diabetesfallen wird von zahlreichen Autoren angegeben (KRALL und CAMERINI DAVALOS, WILLIAMS, TANNER und ODELL, KRALL und BRADLEY, MEHNERT und SEITZ, OTTO 1958, R S WALKER, MCKENDRY u Mitarb , KLEEFIELD, PEARLMAN PERKIN, KRALL, WHITE und BRADLEY, WHITE und KRALL, SCHILLING, STERNE, DEUIL) Der Wert der Behandlung des labilen Diabetes mit Biguaniden liegt also nicht in der Insulinein

MAN und BROWN 1959a) handelt es sich nämlich um Ausnahmen denen keine

Rückgang der Glucosurie und Acetonurie ohne sichere Beeinflussung des Blutzuckers Im Insulinauslaßversuch bei einem anderen pankreatektomierten Diabetiker unterschied sich der Blutzuckerverlauf unter DBI (100—250 mg) nur wenig gegenuber dem Verlauf ohne DBI Die Glucosurie war jedoch unter DBI

pankreatektomierten Patienten die Insulindosis nicht herabsetzen trotz täglicher Behandlung mit 225 mg DBI über eine Woche TRANQUADA, KLEEMAN

arten
ale Ab
auf der
reffekt

speziell bei den pankreaslosen Diabetikern nichts Sicheres zu entnehmen ist

Die wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen an pankreatektomierten Patienten lassen vorläufig nur folgenden Schluß zu DBI bewirkt keinen dem Insulin vergleichbaren Effekt auf den Stoffwechsel Die durch Insulinmangel hervorgerufene Stoffwechselstörung wird durch DBI höchstens verzögert, nicht verhindert

Broncediabetes BERINGER konnte bei einem Broncediabetiker nach Zugabe von DBI die Insulindosis von 90 auf 40 E senken Nähere Angaben fehlen Von MCKENDRY u Mitarb (1959) wurde ein Fall von Tolbutamid resistentem Bronce

ines 38jährigen Diabetikers mit seit 10 Jahren bestehender Akromegalie und leichzeitiger Insulinresistenz erwiesen sich Biguanide als sehr wirksam Der Patient, der zuvor 600 E Insulin pro Tag benötigte, konnte über Zwischen

IABG) (4 × 200 mg pro Tag)

Tag) auf alleinige Therapie mit

Glucosurie, die anfangs 300 g

pro Tag betrug, verschwand

Zustand nach Hypophysektomie beim juvenilen Diabetes SKILLMAN KRUGER und HAMWI (1959 1960) haben versucht, einen Diabetiker, der wegen schwerer pro gressiver Retinitis proliferans hypophysektomiert worden war auf DBI umzu stellen Obwohl der Insulinbedarf durch die Hypophysektomie von 80 auf 14 E gefallen war, konnten durch DBI nicht einmal 4 E eingespart werden

Über Behandlungsergebnisse beim *Cushing Syndrom* und bei *Hyperthyreosen* liegen keine Berichte vor Beim *Steroiddiabetes* sah STERNE einen guten Effekt mit N_1, N_1 Dimethylbiguanid

3 Stoffwechselbeobachtungen bei biguanidbehandelten Diabetikern

α) Blutzuckertagesprofil, Glucosetoleranz, Insulin- und Glucagonbelastung. *Blutzuckertagesprofil* Von SCHILLING wurde die Beeinflussung des Blutzucker tagesprofiles (9 Blutzuckerwerte in 24 Std) durch DBI untersucht Die Blut

ganz auf DBI umgestellt werden konnten wurde der Verlauf des Tagesprofils

Glucosetoleranztest Bei 5 Patienten fanden FAJANS, MOORHOUSE u Mitarb

POMERANZE, FUJIY und MOURATOFF sahen bei einem Fall von leichtem Diabetes

DBI erkennen

Insulintoleranztest Die i v Insulinbelastung (0,05 E/kg) bei 2 Diabetikern ergab mit und ohne DBI den gleichen Blutzuckerverlauf (FAJANS, MOORHOUSE u Mitarb 1960) SCHILLING untersuchte bei 12 Patienten vergleichend den Einfluß einer i v Insulinbelastung (8 E) unter Insulin, Tolbutamid, Diät und DBI-Behandlung Die maximale Blutzuckersenkung war zeitlich und in ihrem Ausmaß unter den verschiedenen Bedingungen gleich

Nach diesen Befunden würde die Empfindlichkeit gegenuber exogenem Insulin durch DBI nicht gesteigert Die klinische Beobachtung spricht aber dafür, daß es in einzelnen Fallen doch zu einer gesteigerten Insulinempfindlichkeit unter DBI Behandlung kommt (KRALL und BRADLEY)

Glucagontest Nach i v Injektion von 1 mg Glucagon vor und nach DBI Behandlung sahen FAJANS, MOORHOUSE u Mitarb (1960) in 2 Fällen von stabilem Diabetes bei einem Patienten keinerlei Veränderungen, beim anderen eine leichte Verstarkung der hyperglykämischen Reaktion durch DBI

(s S 187f)

Wenn auch die Genese der diabetischen Ketose nicht in allen Einzelheiten

Biguanide konnte bisher nicht nachgewiesen werden Die experimentellen Befunde (vgl S 165ff) sprechen im Gegenteil eher fur eine Verminderung der Glucose oxydation und eine Steigerung der anaeroben Glykolyse unter direkter Biguanidwirkung Es bliebe lediglich die Möglichkeit einer indirekten Biguanidwirkung durch gesteigerte Insulinmobilisierung, die unsicher ist und beim ... überhaupt nicht in Frage kommt Somit ist schon aus ... ung der diabetischen Ketose zu ... n diese Ansicht

lung bei 2 juvenilen Diabetikern ... bei nicht erhohten Blutzucker-
Patienten vor ... starkem Absinken der Alkali
werten eine ... t mehr gerettet werden Zahl
reserve auf

reiche Autoren berichteten inzwischen über das Auftreten von Ketosen unter Biguanidtherapie bei Normoglykämie und fehlender oder geringer Glucosurie (POMERANZE und GADEK D E HALL u Mitarb WALKER und LINTON 1959a u b WALKER BERGEN und NORTON McGAVAK) WALKER und LINTON (1959b) sahen das Auftreten von Ketonurie sogar bei etwa einem Drittel und das Auftreten einer Acidose in 10% ihrer mit DBI behandelten Fälle

LER und WOODWARD SOLING WERCHAU und CREUTZFELDT WALKER und LINTON 1959b) Der Anstieg organischer Säuren im Blut begünstigt die beim Diabetes ohnehin oft bestehende Acidoseneigung Der Abfall der Alkalireserve nach körperlicher Belastung ist daher unter DBI erheblich gesteigert (WALKER und LINTON 1959b) Das Auftreten einer Ketose mit und ohne Acidose bei Normo

Hungerketose verantwortlich zu machen (POMERANZE und GADEK WALKER) Das sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen daß die Hauptursache in der Summation von Insulinmangel und acidosefördernder Eigenwirkung der Biguanide selbst zu suchen ist

... zucker und Glucosurie in diesem Falle als Hinweis für die Gesamtstoffwechsellage relativ unbrauchbar ist

Therapie der Biguanidketose Im Vordergrund der Stoffwechselstörung steht

Ketoacidose nach DBI ...
Kohlenhydratzufuhr
weise war die Insulin
gering POMERANZE
Therapie eine reichliche Kohlenhydratzufuhr Als minimale Calorienzufuhr werden 1800 Calorien gefordert

4 Indikation und Kontraindikation, Praxis der Behandlung

α) Indikation und Kontraindikation Der Indikationsbereich der Biguanid-

andere Maßnahmen (Insulinwechsel, Desen
kein Erfolg zu verzeichnen war In man
mit Sulfonylharnstoffen nicht einstellbar
sind, bei denen andererseits aus außeren Grunden eine Insulinbehandlung auf technische Schwierigkeiten stoßt, wird man unter Umstanden auch eine nicht ganz optimale Einstellung mit Biguaniden allein in Kauf nehmen

Nicht indiziert sind unseres Erachtens die Biguanide bei Patienten, die gut

Kleefeld berichtet Es ergaben sich keine Unterschiede gegenuber der Behandlung nichttuberkuloser Diabetiker

sollte man in
sowie Kaninchen (Lazarus, Bradshaw und Volk 1960) nach DBI gefundenen toxischen Nephrosen von einer Biguanidtherapie Abstand nehmen Auch beim Vorliegen einer akuten oder chronischen *Lebererkrankung* ist vorerst Zuruckhaltung mit der Anwendung von Biguaniden geboten Schilling sowie Krall und
berichten uber die Behandlung einiger Patienten mit Lebererkrankungen
Verschlech
versucht,
schenken
so ist aber in jedem Falle der

Das Vorliegen einer *Schwangerschaft* mochten wir wegen der metabolischen Wirkungen der Biguanide als absolute Kontraindikation fur die Biguanid

behandlung ansehen. Erfahrungen bei schwangeren Diabetikerinnen sind bisher nicht mitgeteilt worden.

β) Die kombinierte Anwendung mit Insulin und Sulfonylharnstoffen.

Biguanide und Insulin. Diese Kombination ist im wesentlichen schon im Rahmen der Biguanidwirkung auf die verschiedenen Formen des Diabetes besprochen worden. Eine Kombination lediglich zum Zwecke der Insulineinsparung ohne Vorliegen eines abnorm hohen Insulinbedarfes erscheint in Anbetracht des völlig ungeklärten Wirkungsmechanismus nicht gerechtfertigt.

Eine Indikation stellt wohl nach der bisher gemachten klinischen Erfahrung der schwer kontrollierbare labile Diabetes dar. Hier können oft durch eine Kombinationstherapie die starken Schwankungen des Blutzuckers „geglättet" werden. Bei der Kombination von Insulin und Biguaniden ist jedoch zu beachten, daß es auch zu hypoglykämischen Zwischenfällen kommen kann (Odell u. Mitarb., Tranquada, Kleeman und Brown 1959a, Schilling 1959a). Krall und Bradley mahnen vor allem zur Vorsicht, wenn Insulin während einer Biguanidbehandlung zugelegt wird, da es dann innerhalb weniger Stunden zu einem starken Blutzuckerabfall kommen kann.

Biguanide und Sulfonylharnstoffe. Eine solche Kombination ist von Beringer (1958) zuerst bei Fällen von sekundärem Sulfonylharnstoffversagen versucht worden. Sie erwies sich insofern als vorteilhaft, als die notwendigen DBI-Dosen so niedrig gehalten werden konnten, daß keine Unverträglichkeitserscheinungen auftraten. Auslaßversuche von jeweils einer der beiden Komponenten ergaben Hinweise für eine additive Wirkung. Mehnert und Seitz (1958b) haben eine Kombination von DBI bzw. W 37 und D 860 auch bei primärer Sulfonylharnstoffresistenz angewendet (13 Patienten). Sie versuchten zunächst stets eine Einstellung mit D 860 alleine. Erwies sich die D 860-Wirkung als unzureichend, so wurden Biguanide zusätzlich gegeben. In dieser Kombination ließ sich eine befriedigende Einstellung mit Biguaniddosen erzielen, die noch nicht zu Unverträglichkeitserscheinungen führten. Diese positiven Ergebnisse sind inzwischen an einer größeren Zahl von Patienten bestätigt worden (Beaser 1960, Dolger 1959, 1960, Unger, Madison und Carter 1959, Granville-Grossman u. Mitarb., Mehnert und Krall 1960). Bei 25 Patienten mit primärer Sulfonylharnstoffresistenz und 75 Patienten mit sekundärem Versagen konnte Dolger bereits mit 50 mg DBI pro Tag eine ausreichende Einstellung erreichen, wenn dazu die maximal wirksame Sulfonylharnstoffdosis gegeben wurde. Die Kombination von DBI und Chlorpropamid erwies sich ebenfalls in einigen Fällen als wirksam (Krall). Auch die Kombination von N_1, N_1-Dimethylbiguanid mit Sulfonylharnstoffen führte zu befriedigenden Ergebnissen (Azerad und Lubetzki).

γ) Vorgehen bei der Einstellung und Dosierung. Da die zu Unverträglichkeitserscheinungen führende Dosis individuell stark schwankt, läßt sich die höchste noch verträgliche Dosis nicht vorhersagen. Zu Beginn der Biguanid-Ära wurde sofort mit relativ hohen Dosen begonnen (150, 200—300 mg DBI), was sich als ungünstig erwies. Es ist besser, mit einer geringen Menge (z. B. 50 mg DBI) zu beginnen und die Dosierung nur in kleinen Stufen zu erhöhen, bis das gewünschte therapeutische Ziel erreicht ist oder Nebeneffekte auftreten (Pomeranze und Gadek, McKendry u. Mitarb. 1959). Pomeranze und Gadek empfehlen beim Aufbau der Biguanidtherapie eine Pause von 4—7 Tagen zwischen den einzelnen Schritten. Dadurch wird allerdings die Einstellung eines Zuckerkranken auf die Biguanidtherapie eine recht langwierige Angelegenheit, ohne daß sich Erfolg oder Mißerfolg des Versuches voraussagen ließen. Der Abbau der Insulindosis muß ebenso vorsichtig wie die Erhöhung erfolgen. Bei instabilen Diabetikern soll

die Insulindosis zunächst unverändert beibehalten und erst später reduziert werden. Nach den Angaben von POMERANZE und GADEK empfiehlt sich auch deshalb eine mehrtägige Pause zwischen den Erhöhungen der Biguaniddosis, weil der jeweilige therapeutische Effekt manchmal erst nach einigen Behandlungstagen auftritt. Dies ist von SKILLMAN, KRUGER und HAMWI bestätigt worden, die eine Blutzuckersenkung nach DBI frühestens am 2. Behandlungstag, einen optimalen Effekt nie vor dem 3. Behandlungstag sahen. In einem Fall wurde der maximale Effekt sogar erst nach 6 Tagen erreicht. Die Tagesdosis soll über den ganzen Tag verteilt und in 3–4–5 Einzelgaben nach den Mahlzeiten eingenommen werden, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen möglichst niedrig zu halten. Die Umstellung von Diabetikern auf Biguanidbehandlung soll nur stationär erfolgen (KRALL und BRADLEY, SCHILLING), denn die Wirksamkeit einer bestimmten Biguaniddosis ist meist ebenso wenig voraussehbar wie das Auftreten von Nebenerscheinungen. Unverträglichkeitserscheinungen wie Anorexie und Übelkeit können unkontrollierbare Änderungen der Calorienzufuhr bewirken. Vor allem bei jugendlichen Diabetikern besteht zusätzlich die Gefahr einer Biguanidketose, die durch Urin- oder Blutzuckerkontrollen oft nicht erfaßbar ist (vgl. S. 190 f.). LISBOA u. Mitarb., die 21 Diabetiker ambulant mit Biguaniden einstellten, berichten über einen solchen Fall.

Auch wenn die Umstellung stationär erfolgt ist, müssen nach der Entlassung Blutzucker, Harnzuckerausscheidung und Ketonkörper häufig kontrolliert werden. Unverträglichkeitssymptome sollen den Patienten sofort zum Arzt führen (KRALL und BRADLEY). Die ambulante Dauerbehandlung mit Biguaniden verlangt also vom Diabetiker eine ganz besondere Kooperationsfähigkeit (KRALL und BRADLEY, LISBOA u. Mitarb.).

Δ_1 *Phenyläthylbiguanid* (DBI, PEDG, W 32). DBI ist das z. Z. am häufigsten angewendete antidiabetische Biguanid und in den USA bereits im Handel. Die Anfangsdosierung beträgt im allgemeinen 50 mg. Beim Erwachsenen werden in Einzelfällen 300 mg pro Tag noch gut vertragen. Meist liegt aber die Grenze bei 150 mg. Darüberliegende Dosen führen in etwa 50% der Fälle zu Unverträglichkeitserscheinungen.

Δ_2 *n-Amylbiguanid* (DBB, ABG). ODELL u. Mitarb. haben über klinische Erfahrungen an 31 Patienten berichtet. Die blutzuckersenkende Wirkung liegt etwas unter der des DBI. Die Dosierungen von ODELL lagen zwischen 100 und 600 mg pro Tag. Die Unverträglichkeitserscheinungen treten in gleicher Häufigkeit auf wie unter DBI, sollen aber etwas leichter sein und schneller verschwinden. Die Grenze zwischen Unverträglichkeit und Wirksamkeit scheint gegenüber dem DBI nicht nennenswert verschoben zu sein. Auch KRALL und BRADLEY haben DBB angewendet, jedoch keine näheren Angaben gemacht.

Δ_3 *Isoamylbiguanid* (IABG, DBTU). Die Wirksamkeit ist deutlich geringer als die des DBI. ODELL u. Mitarb. haben über klinische Erfahrungen mit diesem Derivat bei 24 Patienten berichtet. Es wurden Dosen zwischen 50 und 900 mg pro Tag verabfolgt. Unter Berücksichtigung des geringeren blutzuckersenkenden Effektes scheint die Häufigkeit der Nebenerscheinungen nach DBTU in etwa der nach DBI zu entsprechen.

Δ_4 *n-Butylbiguanid* (DBV, W 37). Klinische Erfahrungen mit diesem Derivat wurden von MEHNERT und SEITZ (1958b) mitgeteilt. Auch KRALL erwähnt die Behandlung einiger Fälle mit DBV (s. auch MEHNERT und KRALL). Die blutzuckersenkende Wirksamkeit beträgt nur etwa die Hälfte derjenigen des DBI. Die verabreichten Dosen liegen zwischen 150 und 400 mg pro Tag. Die bisher vorliegenden Angaben deuten auf eine etwas bessere Verträglichkeit des DBV im Verhältnis zur wirksamen Dosis hin. Auch eigene Erfahrungen sprechen in diesem Sinne.

Es ist allerdings zu bedenken, daß die Versuche mit DBV erst unternommen wurden als auf Grund der DBI Anwendung bereits gewisse Erfahrungen gesammelt worden waren die vor allem den zur Vermeidung von Nebenwirkungen günstigsten Behandlungsaufbau betrafen Die Substanz ist seit kurzer Zeit in Deutschland unter dem Namen Silubin im Handel

N_1 Methylbenzylbiguanid (DBC) KRALL und BRADLEY erwahnen die Anwendung dieses Derivates Einzelheiten werden nicht mitgeteilt Die Wirksamkeit scheint etwas geringer als die des DBI zu sein

N_1 N_1 Dimethylbiguanid (La 6023) AZERAD und LUBETZKI haben uber klinische Erfahrungen an 88 Patienten GRANVILLE GROSSMAN u Mitarb an 8 STERNE an 30 Patienten (s auch DEUIL) berichtet Die Wirksamkeit betragt nur etwa 10—15% derjenigen des DBI Die Anfangsdosis lag bei 2—3 g pro Tag die Erhaltungsdosis bei 0 5—3 0 g pro Tag Die Haufigkeit der Unvertraglichkeitserscheinungen bei Verabreichung therapeutischer Dosen entspricht etwa derjenigen nach DBI Anwendung Schwere Nebenerscheinungen sollen etwas seltener vorkommen als nach DBI Unter dem Namen Glucophage befindet sich die Substanz inzwischen in Frankreich im Handel

5 *Unvertraglichkeitserscheinungen und Toxicitat der Biguanide beim Menschen*

α) Unvertraglichkeitserscheinungen und ihre Behandlung Die Biguanidbehandlung des Diabetes ist — ahnlich wie die Synthalinbehandlung — belastet durch das haufige Auftreten von Unvertraglichkeitserscheinungen Die Unvertraglichkeitssymptome entsprechen denen der Guanidinintoxikation (vgl S 156 und S 181) In fast allen Veroffentlichungen uber die klinische Biguanidanwendung werden diese Unvertraglichkeitserscheinungen jedoch unter dem Begriff side effects gefuhrt und den toxischen Wirkungen, worunter in erster Linie histologisch nachweisbare Organschäden verstanden werden gegenubergestellt Dies ist aber vom pharmakologischen Standpunkt aus ebensowenig zulassig wie die Bagatellisierung einer Bigeminie im Verlaufe einer Digitalisbehandlung durch die Bezeichnung „Nebenerscheinung Die side effects im Verlaufe einer Biguanidbehandlung mussen als Ausdruck einer Biguanidintoxikation gewertet werden — gleichgültig ob nachweisbare Organschaden hinzutreten oder nicht

Im Vordergrund stehen Beschwerden von seiten des Gastrointestinaltraktes Am haufigsten treten auf Appetitverminderung Appetitlosigkeit Übelkeit Druckgefuhl und/oder Schmerzen in der Magengegend Eingeleitet werden diese Beschwerden haufig durch das Auftreten von Metallgeschmack Bei schwereren Storungen kommt es zu Erbrechen oder Durchfall Daneben lassen sich aber noch weitere Erscheinungen feststellen die vor allem das Gesamtbefinden betreffen Es kommt haufig zu einer allgemeinen Schwäche Mattigkeit und Schläfrigkeit sowie Kopfschmerzen und in Einzelfallen zu Schwindelgefuhl Einige Autoren (LAMBERT 1958 TRANQUADA KLFEMAN und BROWN 1959a) beschreiben das Auftreten von pektanginosen Beschwerden unter Biguanidbehandlung In 3 Fallen konnte LAMBERT dabei entsprechende EKG Veranderungen feststellen Der Zusammenhang mit der Biguanidbehandlung ist allerdings nicht hinreichend gesichert SCHILLING sah keine schlechtere Vertraglichkeit bei Patienten mit kardialen Dekompensationszeichen

Wie sehr es berechtigt ist die Nebenerscheinungen als Ausdruck einer Biguanidintoxikation anzusehen geht daraus hervor daß sich die Unvertraglichkeitserscheinungen in Einzelfallen so verstarken konnen daß es zu lebensbedrohlichen Situationen kommt Als Beispiel hierfur sei ein von SCHILLING (1959a) mitgeteilter Fall geschildert

Bei einem 61jährigen Diabetiker (Diabetesdauer 12 Jahre) mit sehr labilem Stoffwechsel (12—24 E Depot Insulin) konnten am 2 Tag der Behandlung mit 100 mg DBI 10 I Insulin

weise dafür erbracht, daß die Nebenerscheinungen auch in einer gewissen Beziehung zur Stoffwechselsituation stehen Dafur sprechen folgende Tatsachen·

1. Die Nebenerscheinungen können kontinuierlich in eine schwere Stoffwechseldekompensation übergehen (s der oben erwähnte Fall von SCHILLING)

2 Die Biguanidketose wird meist von den normalen Unverträglichkeitserscheinungen (Metallgeschmack, Appetitlosigkeit, Übelkeit) eingeleitet (POMERANZE und GADEK)

3 Bei Diabetikern, die schlecht

instabilen juvenilen Diabetikern,

wesentlich höher als bei Patienten,

KRUGER und HAMWI 1959) Diese

evtl höhere Dosierung bei schlecht ansprechenden Patienten zu erklaren

r

Verminderung des

K bedingten Ver-

Von ODELL u Mitarb wurde auf die sog „späten" Nebeneffekte (Gewichtsverlust, Schwäche, Lethargie und Krankheitsgefuhl) aufmerksam gemacht, die sich nicht zu Beginn der Biguanidbehandlung, sondern erst in ihrem weiteren Verlauf bemerkbar machen Diese Spätnebenwirkungen sind nicht allein Folge einer chronisch verminderten Calorienaufnahme sie konnen auch bei konstanter Nahrungszufuhr und fehlender Glucosurie auftreten ODELL erwägt die Moglichkeit eines chronischen Verlustes energiereicher Metaboliten mit dem Urin

Die Nebenerscheinungen zwingen nur bei

Abbruch der Therapie Oft lassen sich durch geeignete Gegenmaßnahmen die Beschwerden bessern oder vermindern KRALL und BRADLEY mußten nur bei

biguanidbehandelten Patienten die Therapie wegen Unverträglich

Neben

en war

zu Beginn der Biguanid Ära hoher da inzwischen vorsichtigere Dosierungs und Behandlungsgrundsatze (vgl S 193) aufgestellt wurden Bei leichten Unverträglichkeitserscheinungen genugt haufig eine Verminderung der Dosis zum Erreichen von Beschwerdefreiheit Nach mehrtägiger Pause kann manchmal durch vorsichtige Dosiserhöhung die Ausgangsdosis wieder erreicht werden ohne daß Störungen bemerkt werden (KRALL und BRADLEY POMERANZE und GADEK) Fuhrt diese Maßnahme nicht zum Erfolg oder sind die Unverträglichkeitserscheinungen starker so sollten die Biguanide zunächst ganz abgesetzt werden Die Nebenerscheinungen verschwinden fast immer im Verlaufe von 24 Stunden Auf eine ausreichende *Kohlenhydratzufuhr* ist zu achten (POMERANZE und GADEK) Nach vollständigem Abklingen der Beschwerden kann ein neuer Behandlungsversuch mit langsam ansteigender Dosierung unternommen werden Die Unverträglichkeitserscheinungen konnen jedoch Vorboten einer Ketose sein (vgl S 195) Aus diesem Grunde soll vor allem bei Insulinmangeldiabetikern nach Absetzen des Biguanids Insulin nur mit großter Vorsicht zugelegt werden (vgl S 191)

Von verschiedenen Autoren ist versucht worden die Magen Darm Storungen symptomatisch zu behandeln Die einfachste Maßnahme besteht darin daß die Biguanidtabletten nur nach den Mahlzeiten genommen werden (WALKER AZERAD und LUBETZKI) SCHILLING empfiehlt bei Auftreten von Appetitlosigkeit Gaben von Salzsaure AZERAD und LUBETZKI geben das Medikament zusammen mit Antacida SEYDL und SCHULLERI sahen keine bessere Vertraglichkeit durch Zugabe von Verdauungsfermenten oder Antihistaminica Aus der Annahme heraus daß zentrale Biguanidwirkungen am Zustandekommen der Unverträglichkeitserscheinungen beteiligt sind werden auch zentral angreifende Medikamente empfohlen KLEEFIELD empfiehlt bei Auftreten von Nebeneffekten Compazine (ein Phenothiazinderivat) PEARLMAN Dexedrine (Dextroamphetaminsulfat) SEYDL und SCHULLERI haben uber Erfahrungen mit einer Kombination von DBI und p Oxypropiophenon berichtet (200 mg p Oxypropiophenon pro 50 mg DBI) ohne daß sich aus den Ergebnissen eine Überlegenheit dieser Kombination ablesen ließe Die Zahl der Unverträglichkeitserscheinungen entspricht der von anderen Autoren mit DBI allein gesehenen

β) Überempfindlichkeitsreaktionen und Organveränderungen TRANQUADA KLEEMAN und BROWN (1959a) sahen bei einem Patienten nach 2 Wochen langer Behandlung mit DBI das Auftreten eines generalisierten *urticariellen Ödems* das nach Absetzen von DBI verschwand Weitere Falle von Allergie nach Biguaniden wurden bisher nicht mitgeteilt

Die klinischen und vor allem tierexperimentellen Erfahrungen hinsichtlich der organschadigenden Wirkung des Synthalin fuhrten dazu daß diesem Problem bei der klinischen Anwendung der Biguanide besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde Die zahlreichen innerhalb von mehr als 3 Jahren angestellten Untersuchungen an einigen tausend biguanidbehandelten Diabetikern haben jedoch bis jetzt keinen Anhalt fur eine organschadigende Wirkung der Biguanide (besonders des DBI) ergeben

Leberfunktion Untersuchungen der Leberfunktion mit Hilfe moderner Methoden ergaben keinerlei Veranderungen (KRALL und BRADLEY KRALL ODELL u Mitarb McKENDRY u Mitar 1959 TRANQUADA KLEEMAN und BROWN 1959a POMERANZE und GADEK, R S WALKER SKILLMAN KRUGER und HAMWI MEHNERT und SEITZ SCHILLING STERNE u a) Auch bei Patienten mit Leberparenchymerkrankungen fuhrte die Biguanidtherapie nicht zur Verschlechterung der Funktionsproben (SCHILLING KRALL und BRADLEY) Die Befunde finden durch bioptische Untersuchungen von BYRINGER (1959) eine Bestätigung

Blutbildveränderungen In einem von OTTO (1958) mitgeteilten Fall kam es zum Auftreten einer massiven Darmblutung, der ein Thrombocytensturz parallel ging In allen übrigen Fällen ließen sich keine Schädigungen der Knochenmarksfunktion feststellen (KRALL, KRALL und BRADLEY, MCKENDRY u Mitarb, R S WALKER, AZERAD und LUBETZKI, POMERANZE und GADEK, MEHNERT und SEITZ, SCHILLING, WELLER und MCCAULAY)

Nierenfunktion Für eine Schädigung der Nierenfunktion fand sich bisher ebenfalls kein Anhalt Rest-Stickstoff und Harnstoffstickstoff im Blut sind nicht erhöht, der Urinbefund normal (KRALL, KRALL und BRADLEY, WILLIAMS TANNER u Mitarb, MEHNERT und SEITZ, SCHILLING, WELLER und MCCAULAY u a) Systematische Untersuchungen der Nierenfunktion (Clearance, Phenolrotausscheidung, Konzentrationsversuche T_m Bestimmungen) sind nicht mitgeteilt worden Von RADDING durchgeführte Untersuchungen der Blutelektrolyte ergab keine direkte Beziehung zur DBI Behandlung

Sektionsbefunde Sektionen und histologische Organuntersuchungen von Patienten, die während einer DBI Behandlung aus Gründen starben die nicht in direk

oplexie) ergaben ebenfalls

oder hämatopoetischem

6 Vergleich zwischen Synthalin und Biguanidtherapie des Diabetes

Synthalin kürzere

derte Kumulationsgefahr), wie als Nachteil (weniger gleichmäßige Wirkspiegel) angesehen werden

ng pro Tag die

hen liegen DBI

z dieser großen

lichkeitserschei

nungen bei Anwendung therapeutischer Dosen ... groß In *dieser* Hinsicht bedeutet die Einführung der Biguanide also keinen meßbaren Fortschritt

der Guanidinderivate hat im Ver

nide ebenfalls keine

Wirkungsmechanis

In Anbetracht der bei allen bisher ... nderivaten feststell

unverträglichkeitserzeugender

Guanidinabkomm

Fortschritte für die

Weitere als orale Antidiabetica geprüfte Substanzen

A. Salicylat und Salicylatderivate

Salicylat und andere Benzoesäurederivate werden seit vielen Jahrzehnten in der Therapie des Rheumatismus verwendet. Die Fülle der experimentellen und

sowie SMITH (1953).

Die blutzuckersenkende Wirkung der Salicylsäure beim Diabetes mellitus ist schon lange bekannt (EBSTEIN 1876, BARTELS 1878, GREENHOW 1880, NICOLAIER 1893, WILLIAMSON 1901). Es wurde ein Rückgang der Glucosurie und der damit verbundenen Polyurie, sowie eine Verbesserung der Stoffwechsellage (Gewichts

gewesen sein.

I. Experimentelle Untersuchungen

a) Blutzuckersenkung beim Tier

wurden beschrieben (INGLE und MEEKS). Auch bei adrenalektomierten, cortison substituierten Ratten führt Aspirin zu einer Blutzuckersenkung (INGLE, SMITH 1954). Dieser Befund spricht für eine wichtige Rolle der Nebennieren bei der

auch zu einer gesteigerten Ausschüttung von ... führen (BLANCHARD, HETZEL, HETZEL und HINE, LOWENTHAL und JAQUES, VAN CAUWEN
decken
diabetis
des Neb
1955). I
binsäureabnahme in der Nebenniere nach Hypophysektomie (BLANCHARD,

van Cauwenberge, Cronheim und King) spricht dafur, daß Salicylat uber eine Steigerung der ACTH-Ausschuttung auf die Nebennierenrinde wirkt

b) Untersuchungen zum Mechanismus der Blutzuckersenkung

1 Untersuchungen in vitro

Glucoseaufnahme Manchester, Randle und Smith fanden bei Inkubation

(Jeffrey und Smith)

Sauerstoffverbrauch Der O_2 Verbrauch von Gewebsschnitten wird durch Salicylat (1 10^{-3}m) erhöht (Brody) Dabei ist die Glykolyse gesteigert, wahrend der P/O Quotient abnimmt (Brody)

Aminosaureeinbau Der Einbau von Aminosauren in Protein durch das isolierte Rattendiaphragma wird durch Salicylat (5 10^{-3}m) gehemmt (Manchester, Randle und Smith)

Wirkung auf einzelne Enzyme Von Kaplan ist eine hemmende Wirkung von Salicylat auf Dehydrogenasen des Tricarbonsaurecyclus beschrieben worden,

Mitidieri und Affonso ist ein Anstieg der Xanthindehydrogenaseaktivität im Blut bei gleichzeitiger Abnahme in der Leber beschrieben worden Es handelt sich dabei offensichtlich um einen unspezifischen Effekt im Sinne eines Enzymaustritts aus der geschädigten Leberzelle, der durch die hohe Dosierung (500 mg Salicylat pro Ratte i p) zu erklären ist

2 Versuche in vivo

(Lutwak Mann, Smith 1954) Auch das Muskelglykogen wird vermindert (Winters und Morill) Die durch Glucocorticoide bewirkte Steigerung des Leberglykogengehaltes kann durch Salicylat verhindert werden (Winters und

Ratten wird dagegen durch Salicylat ...

und Bornstein)

O_2 Verbrauch Salicylat bewirkt bei Versuchstieren eine Steigerung des O_2

Salicylat auf die Gluconeogenese
rs und Morill beschrieben nach
fausscheidung

3 Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung

[illegible]

Die entkoppelnde Wirkung des Salicylates kann in erster Linie für die Blutzuckersenkung im Tierversuch verantwortlich gemacht werden Unterstützt wird diese Vorstellung durch folgende Ergebnisse

hervorgerufen werden (z B Steigerung der Kaliumabgabe durch das isolierte Rattendiaphragma Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)

2 Von den untersuchten Benzoesäurederivaten haben nur diejenigen eine blutzuckersenkende und glykogenolytische Wirkung die auch zu einer Steigerung des O_2 Verbrauches führen (z B Salicylat und Aspirin) während andere ebenfalls antirheumatisch wirksame Derivate (z B Salicylamid oder Gentisinsäure) keinen steigernden sondern eher einen senkenden Effekt auf den Sauerstoffverbrauch haben (ANDREWS 1958 1960) Die Entkoppelung führt zu einem verstärkten Anfall an anorganischem Phosphat und ADP (Adenosindiphosphat) Dadurch wird der Pasteureffekt der ja im wesentlichen auf einem Mangel an anorganischem Phosphat beruhen soll aufgehoben Die Entkopplung von Atmung und Phosphorylierung bewirkt eine Zunahme der Glucoseverwertung durch Steigerung der aeroben Glykolyse Die gesteigerte Glucoseverwertung ähnelt in ihren Auswirkungen sehr den *im Tierversuch* durch Guanidinderivate hervorgerufenen In beiden Fällen wird durch Steigerung der Glykolyse vermehrt Glucose in einer Weise umgesetzt daß für den Gesamtorganismus ein Energieverlust eintritt Beim Salicylat wird über eine Steigerung der *aeroben* Glykolyse vermehrt Glucose in den Tricarbonsäurecyclus eingeschleust wobei die Energie zum größten Teil als Wärme verlorengeht da sie durch die Entkopplung nicht in energiereiche Phosphatbindungen übergeführt werden kann Die entkoppelnde Salicylatwirkung ist auch für das Absinken des Cholesterinspiegels im Blut verantwortlich zu machen (WRIGHT und LOEB s auch die Zusammenfassung bei LOOMIS und LIPMAN)

II Untersuchungen mit Salicylat und Salicylatderivaten am Menschen

a) Die Wirkung von Salicylat und Salicylatderivaten auf den Stoffwechsel von Nichtdiabetikern

Nach den meisten Untersuchern führt Salicylat beim Nichtdiabetiker zu einer *Blutzuckersteigerung* (SCHADT und PURNELL CHARTERS MORRIS und GRAHAM) HECHT und GOLDNER weisen aber mit Recht darauf hin daß es sich dabei stets um mehr oder weniger schwere Salicylatintoxikationen gehandelt hat HECHT fand sogar unter 00 Fällen von Salicylatvergiftung nur 3mal eine Blutzuckersteigerung

Nach aku
DELL AQ
REID be

Verlaufe einer Salicylatbehandlung HECHT und GOLDNER fanden andererseits bei 13 Nichtdiabetikern die 1—3 Wochen lang täglich 4 8 g Aspirin per os auf genommen hatten in 12 Fallen eine Abnahme des Blutzuckers (in 8 Fallen war die Abnahme signifikant sie betrug im Mittel 0%) Auch die *Glucosetoleranzkurve* war bei 7 von 10 Patienten nach gleicher Aspirinvorbehandlung deutlich erniedrigt während die *Insulinempfindlichkeit* bei 2 untersuchten Patienten unverändert blieb

Nicht nur im Tierversuch sondern auch bei der Anwendung am Menschen kann Salicylat Wirkungen ausüben die den von *Nebennierenrindens*teroiden hervorgerufenen sehr ähnlich sind (s Zusammenfassung bei HAILMAN sowie HETZEL WILLIAMS und LANDER) Hierbei handelt es sich nicht um eine Eigen wirkung des Salicylates sondern um eine durch ACTH Ausschüttung bewirkte vermehrte Corticoidproduktion (CRONHEIM und HYDER) Das Bild der akuten Salicylatvergiftung wird stark durch diese Stress Wirkung des Salicylates bestimmt wodurch auch die oft beschriebene Hyperglykämie bei Salicylatver giftung verständlich wird

Salicylat und Aspirin bewirken auch beim Menschen einen Anstieg des *Sauer stoffverbrauches* (BARBOUR und DEVENIS COCHRAN 1954 und 1956 BALOGH u Mitarb WALTNER TANOS und KELEMEN ROWE HETZEL CHARNOCK und LANDER ALEXANDER und JOHNSON) COCHRAN (1954) beschrieb eine Abnahme des respiratorischen Quotienten

Unter Salicylat kommt es zu einem Absinken des *Blutcholesterins* (HETZEL CHARNOCK und LANDER)

b) Die Wirkung beim Diabetes mellitus

Die zur Behandlung des Diabetes notwendigen hohen Salicylat bzw Aspirin
en empfehlens
von TRINDER

ch Reduktions
ine gesteigerte
Reduktion hervorgerufen und damit eine Anstieg der Glucosurie vorgetäuscht werden (REID 1959)

1 *Klinische Erfahrungen*

Auf die Veröffentlichungen aus den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahr hunderts wurde bereits hingewiesen (vgl S 199) In neuerer Zeit ist über die Behandlung von Diabetikern mit Salicylat von REID u Mitarb sowie HECHT und GOLDNER berichtet worden Folgende Erfahrungen wurden gewonnen

beim Dia
d ANDREWS
allen Fallen
lutzuckers
mit Aspirin
es auch zu
ANDREWS
n HECHT und

jedoch die Insulinmenge reduziert werden In Einzelfallen war es möglich mehr als 40 E (maximal 72 E) Insulin einzusparen (REID 1959) Gemessen am Abfall des Blutzuckers scheint eine additive Wirkung von Insulin und Aspirin vorzuliegen (HECHT und GOLDNER) Auch die Kombination von Tolbutamid (D 860) und Aspirin fuhrt zu einem gesteigerten Blutzuckereffekt (HECHT und GOLDNER) In Fallen von instabilem Insulinmangeldiabetes mit hohem Insulinbedarf soll durch Aspirin die Stoffwechselsituation verbessert und die Gefahr einer Hypo

Dosen (Mindestdosis 4 8 g Aspirin pro Tag) Die fur einen blutzuckersenkenden Effekt notwendigen Aspirinplasmaspiegel liegen zwischen 30 und 50 mg % (REID MACDOUGALL und ANDREWS REID 1959) Die Ansprechbarkeit der einzelnen

langere Zeit an (REID 1959 REID MACDOUGALL und ANDREWS HECHT und GOLDNER)

2 Nebenerscheinungen

HECHT und GOLDNER sahen bei 13 Patienten nur 2mal Nebenerscheinungen (Magenbeschwerden) die nach Absetzen sofort verschwanden REID (1959) beschreibt hingegen starkere Unvertraglichkeitserscheinungen Bei etwa 50% der von REID untersuchten Patienten trat ein persistierender Brechreiz auf der in 2 Fallen von Erbrechen gefolgt wurde In beiden Fallen waren die Plasmaspiegel sehr hoch (59 mg %) Die Erscheinungen verschwanden nach Dosisverminderung

Neben diesen unspezifischen Unvertraglichkeitssymptomen treten auch Erscheinungen auf die fur die Salicylatintoxikation typisch sind Bei fast allen Patienten kommt es zu einer mehr oder weniger deutlichen Verschlechterung der Horleistung die in einzelnen Fallen von Tinnitus begleitet ist (REID MACDOUGALL

menfassung von CANN und VERHULST) treten in den angegebenen Dosierungsbereichen nicht auf Es kann aber beim Auftreten starkerer gastrointestinaler Symptome durch verminderte Nahrungsaufnahme zur Kohlenhydratverarmung und daraus folgender Hungeracidose kommen (REID 1959) Toxische Organ

therapie bisher nicht beobachtet

3 Der praktische Wert der Salicylate fur die Diabetestherapie

Die zur Blutzuckersenkung notwendigen Dosen entsprechen in etwa den im Tierversuch verwendeten Auch beim behandelten Diabetiker kommt es zu einer

Steigerung des Sauerstoffverbrauches (REID, MACDOUGALL und ANDREWS) Dies weist darauf hin, ... est einen großen Anteil an ... weiteren bisher unbekannt ... der blut zuckersenkende Effekt des Salicylates bei gleicher Steigerung des Sauerstoff verbrauches wesentlich starker ist als der von 2,4 Dinitrophenol (REID 1958) Ob dabei eine Stimulierung der Insulinsekretion eine Rolle spielt, ist noch nicht untersucht worden

einer Salicylattherapie sein Die Verminderung der Blutglucose wurde dann zwar Ausdruck eines gesteigerten Glucoseumsatzes nicht aber einer gesteigerten Glucoseverwertung sein, da die beim Abbau freiwerdende Energie dem Organismus größtenteils verlorengeht

B. Andere Benzoesaurederivate

I. Para-aminobenzoesäure (PABA)

Hyperglykamie (ALSTROM 1957) Obwohl diese Untersuchungen nichts über einen ... Effekt aussagen ist PABA bereits in Kombination mit ... idel ... t es ... laßt

II. Para-aminosalicylsaure (PAS)

Von LANGERON, MICHAUX, DESTOMBES und PAUL wurde im Verlauf der Be ... größeren

C. 2,4-Dinitrophenol (DNP)

... asen (vgl

diabetikerinnen untersucht

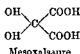
In den anderen Fällen wurde die Glucosurie durch DNP vermindert, verschwand aber nur in einem Fall ganz. Der orale Glucosetoleranztest zeigte bei 2 Patienten eine leichte Abflachung der Blutzuckerkurve. Die übrigen Patienten wiesen keine veränderte Glucosetoleranz auf. Unter DNP kam es bei den Patienten zu einem deutlichen, dem DNP-Plasmaspiegel proportionalen Anstieg des Grundumsatzes.

Nebeneffekte und Unverträglichkeitserscheinungen traten nicht auf. 6 der Patienten wurden anschließend auf Salicylat umgestellt, woraufhin es zu einer wesentlich ausgeprägteren Blutzuckersenkung kam.

Als Antidiabeticum kommt DNP schon deshalb nicht in Frage, weil seine blutzuckersenkende Wirkung zu gering ist.

D. Mesoxalsäure

Über eine blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanz wurde zum ersten Male 1951 von KOBAYASHI, OHASHI und TAKEUCHI berichtet. Eine frühere Untersuchung von JACOBS (1937) an nichtdiabetischen Kaninchen hatte demgegenüber keine Blutzuckerwirksamkeit ergeben, wobei aber eine Angabe der verwendeten Dosis fehlt.



Mesoxalsäure

I. Experimentelle Untersuchungen

a) *Toxicität*

Akute wie chronische Belast
ließen keine toxischen Symptoı
Die Festlegung der minimalen
Wachstumsrate junger Ratten und Kaninchen war bei chronischer Mesoxalat

b) Wirkungsmechanismus

...ngsmechanismus der Mesoxalsäure ergaben

vor dem Abgang der A pancreatico duodenalis) führten zu deutlichen Blutzuckersenkungen am Hund, die bei den höheren Konzentrationen den Tod im hypoglykämischen Schock bedingten Wurden Infusionen gleicher Konzentrationen in die V portae durchgeführt, so kam es nicht zur Hypoglykämie Erst bei Infusion

fließt Diese Versuche scheinen die von Kobayashi und Ohashi (1955) ausgesprochene Vermutung zu bestätigen, daß Mesoxalsäure den Blutzucker über eine Stimulation der B Zellen des Pankreas bewirkt Im Sinne dieser Vorstellung spricht auch der Befund von Kobayashi, Ohashi, Takeuchi und Ikeda, daß es

beim Hund ansteigen (Ko
wie bei diabetischen Ratten
r und zwar sowohl mit wie
Wakabayashi)

II. Klinische Untersuchungen

deutliche Blutzuckersenkungen, eine gesteigerte Glucosetoleranz und eine Besserung der subjektiven Symptome Eine völlige Umstellung gelingt auch bei richtiger Auswahl der Patienten nach den bisher vorliegenden Mitteilungen nur in der Minderzahl der Fälle Meistens muß eine mehr oder weniger große Insulinmenge beibehalten werden

Dosierung Die täglich ...
2 0 g per os Unverträglichkeitserscheinungen wurden bisher — auch bei den

... nonogi & Co) befindet sich Calciummesoxalat
del
beschränken sich auf den Arbeitskreis um Kobayashi Mitteilungen anderer Forschungsgruppen bleiben abzuwarten

E. Antihistaminica und Sympathicolytica

Die in Frage kommenden Stoffe lassen sich in drei Gruppen einteilen
1 Secalealkaloide
2 Sympathikolytische Imidazol Derivate
3 Antihistaminica

I. Secalealkaloide

Bei der Besprechung der Guanidinderivate wurde bereits erwahnt daß die im Gefolge von Guanidin (vgl S 148) Galegin (vgl S 162) und Synthalin (vgl S 162) *bei Versuchstieren beobachtete Hyperglykamie durch Ergotamin* tartrat zu unterdrucken war

Unter der Wirkung von Ergotamin kann das durch den Einfluß der genannten *Stoffe verstarkt sezernierte Adrenalin seine glykogenolytischen Eigenschaften in der Leber nicht entfalten*

Die gleiche Wirkung haben auch dehydrierte Secalealkaloide (z B Hydergin Kronenberg und Stoeffel) Durch Secalealkaloide kann aber nicht nur der Blut zuckeranstieg durch Adrenalin verhindert oder abgeschwacht sondern — bei ent sprechender Dosierung — auch eine gewisse Blutzuckersenkung erzielt werden

Sherif, Razzak und Hassaballah sahen bei drei gesunden Versuchspersonen nach s c Gabe von 5 γ/kg Hydergin einen leichten Blutzuckerabfall um 27% (Mittelwert) nach 90 min Deutlicher war die Blutzuckersenkung durch Hydergin (5 γ/kg s c) bei drei Diabetikern Hier fiel der Blutzucker im Mittel um 38% nach 90 min, um nach 3–4 Std wieder den Ausgangswert zu erreichen

Harvey, *Wang und Nickerson haben gezeigt, daß die metabolische Wirkung* der Ergotalkaloide unabhangig ist von der Fahigkeit zur Beeinflussung anderer Adrenalineffekte (z B Wirkung auf die glatte Muskulatur oder auf das Herz Kreislaufsystem) So unterdrückt z B Ergonovin das gegenuber allen anderen Adrenalineigenschaften völlig wirkungslos ist, bei Versuchstieren (3 5 mg/kg) die Adrenalinhyperglykamie

II. Sympathicolytische Imidazolderivate

Von Sherif, Razzak und Hassaballah ist die Wirkung von *Tolazolin* (Priscol) und *Phentolamin* (Regitin) auf den Blutzucker untersucht worden

Tolazolin (3 mg/kg s c) senkte bei Kaninchen den Blutzucker um 40% Phentolamin (3 mg/kg s c) führte nur zu einer schwachen Blutzuckersenkung, bei einigen Tieren auch zu einer Hyperglykamie

Die Hemmung der Adrenalinhyperglykamie bei Kaninchen durch Tolazolin oder Phentolamin ist deutlich schwacher als durch Hydergin

Beim Menschen wurde dagegen die Adrenalinhyperglykämie durch beide Substanzen so gut wie vollig unterdruckt Bei gesunden Versuchspersonen riefen beide Substanzen eine Senkung des Nuchternblutzuckers hervor (um 38 bzw 37% nach 90 min) Die Blutzuckerwerte erreichten nach 3–4 Std wieder den Aus gangswert

Auch bei diabetischen Patienten war die blutzuckersenkende Wirkung größer als die von Hydergin Tolazolin senkte um 46% Phentolamin um 40% (Mittel werte) Dies steht in Übereinstimmung mit den von Friis sowie Carvalho gemachten Erfahrungen mit Tolazolin

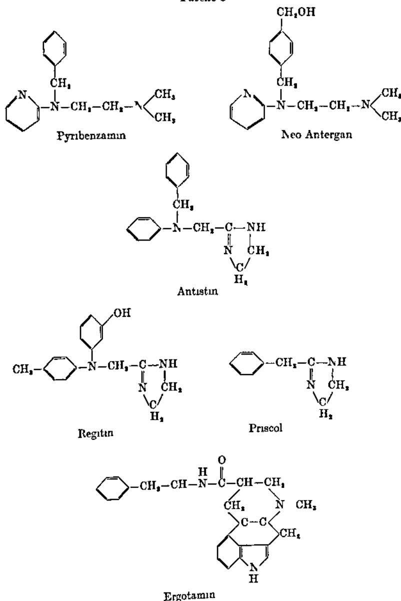
III. Antihistaminica

Über die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Antihistaminica wurde von Genazzini u Mitarb (1951) sowie Goldner und Jaubert (1954) berichtet Als

wirksam erwiesen sich Antazolin (Antistin) und Pyrilamin (Neo Antergan) Eine gewisse blutzuckersenkende Eigenschaft scheint auch dem Pyribenzamin zuzukommen (ZWANG und JACUBEIT)

Von JAUREGUI und GOLDNER (1954b) wurde die Stoffwechselwirkung von Antistin an der isoliert durchstromten Froschleber untersucht Bei einer Konzentration von 5 mg % in der
sowohl die durch Adrenalin als a
genolyse Daruber hinaus wurd
Antistin gehemmt

Tabelle 8



[illegible]

optimalen Einstellung notwendigen Menge gekürzt wurde verhinderte Antistin bei oraler Verabreichung von mindestens 600 mg/Tag in einigen Fällen den Blutzuckeranstieg Es konnten aber nur maximal 20 E Insulin über längere Zeit eingespart werden (GOLDNER und JAUREGUI) Zwei Patienten mit leichtem Diabetes, die zuvor kein Insulin benützt hatten, konnten mit 600 mg Antistin pro Tag eingestellt werden Die Wirksamkeit des Antistins konnte durch Auslaßversuche objektiviert werden Bei Diabetikern, die vor und während des Versuches mit Diät und Insulin optimal eingestellt waren konnte durch 600 mg Antistin pro Tag nur eine sehr schwache Blutzuckersenkung erreicht werden die noch im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite lag (GOLDNER und JAUREGUI)

IV. Wirkungsmechanismus

Exakte experimentelle Untersuchungen beschränken sich auf die Arbeit von JAUREGUI und GOLDNER Man ist deshalb bei der Beantwortung der Frage nach

am gesunden Organismus eine nur schwache, beim diabetischen jedoch eine deutlichere blutzuckersenkende Wirksamkeit

Die Hemmung der Adrenalinhyperglykämie und die antiglykogenolytische Eigenwirkung (JAUREGUI und GOLDNER) weisen auf einen direkten Eingriff der genannten Substanzen in den Vorgang der Glykogenolyse Die Interferenz mit der Adrenalinwirkung läßt an eine Hemmung der Phosphorylaseaktivierung oder der Phosphorylase selbst in der Leber denken Für eine Stimulierung der Insulinsekretion, wie sie von ZWANG und JACUBEIT postuliert wird, findet sich kein Anhalt Die Substanzen sind sowohl am isolierten Organ wie am pankreaslosen Tier (JAUREGUI zit nach GOLDNER und JAUREGUI) wirksam

Für die Therapie des Diabetes haben die genannten Substanzen vorerst keine praktische Bedeutung

Blutzuckersenkende Substanzen ohne klinische Bedeutung

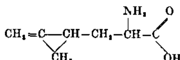
A. Hypoglycin A und B

Die Hypoglycine verdienen vorwiegend theoretisches Interesse, da der inzwischen in wesentlichen Teilen aufgeklärte Wirkungsmechanismus eine Anwendung beim Diabetes von vornherein verbietet

Bei den Hypoglycinen handelt es sich um blutzuckerwirksame Stoffe, die in Kernen und Fruchtfleisch unreifer Früchte von *Blighia sapida* enthalten sind Die reifen Früchte dieses in Jamaika als „Akee" oder „Akie", in Afrika als „Ishin" bezeichneten Baumes sind in Jamaika Mittelamerika und Florida als Nahrungsmittel beliebt Beim Genuß unreifer Früchte kommt es zu einer typischen als "vomiting sickness" bezeichneten Erkrankung die häufig zum Tode

I. Struktur der Hypoglycine

Die Struktur von Hypoglycin A wurde etwa gleichzeitig von VON HOLT und LEPPLA (1958a und b) sowie WILKINSON (1958) und DE ROPP u. Mitarb. aufgeklärt. Es handelt sich um β-(Methylencyclopropyl)-α-aminopropionsäure.



β-(Methylencyclopropyl)-α-aminopropionsäure (Hypoglycin A)

Die Struktur wurde durch Synthese sichergestellt (CARBON u. Mitarb.). Weitere Strukturuntersuchungen sind von ELLINGTON u. Mitarb. und ANDERSON, JOHNSON u. Mitarb. 1958 mitgeteilt worden.

Beim Hypoglycin B handelt es sich um ein Dipeptid aus Hypoglycin A und Glut ... HOLT und LEPPLA ... ich blutzucker... ppelbindung des

II. Experimentelle Untersuchungen

a) Toxicität und Blutzuckersenkung

... on CHEN, ANDERSON u. Mitarb. (1957) ... erweisen sich sowohl Hypoglycin A als ... Wirksamkeit von Hypoglycin A ist ... auch ...

... oder ... Hypo... hypo...

bei Ratten, ... ptomatik.

Eine Senkung des Blutzuckers durch Hypoglycin A wird auch bei alloxan... Ratten im akuten Versuch gesehen (CHEN, ANDERSON u. Mitarb. ... von Hypo... nmt (CHEN, ANDERSON u. Mitarb. ... und C... ANDERSON u. Mitarb. ... durch orale Gaben von 40 mg/Tag Hypo... HOLT bei alloxandiabetischen Ratten ... der Glucosurie erreichen.

zeigten ... Effekt (CHEN, ANDERSON u. Mitarb. ...

zuckersenkung ist dosisabhängig (FENG und PATRICK) Tiere die vor der Vergiftung gehungert hatten reagieren wesentlich empfindlicher (FENG und PATRICK, HASSALL REYLE und FENG)

Die Hypoglycinvergiftung kann nach übereinstimmenden Ergebnissen zahlreicher Autoren durch Glucosegaben nur vorübergehend gebessert werden

Eine histologische Untersuchung Hypoglycin vergifteter Tiere ergibt meist eine starke *Leberglykogenverminderung* begleitet von einer deutlichen *Leberverfettung* (PATRICK 1954 CHEN, ANDERSON, MCLOWEN und HARRIS) Das Bild entspricht den von HILL sowie JELIFF und STUART mitgeteilten Befunden am Menschen Die Verminderung des Leberglykogens beginnt bereits Stunden bevor ein Abfall des Blutzuckers einsetzt (PATRICK)

Die Ergebnisse histologischer Untersuchungen der *Pankreasinseln* sind widersprechend LEPPLA und v HOLT sowie CHEN, ANDERSON u Mitarb 1957 sahen

b) Wirkungsmechanismus

1 *Untersuchungen in vitro*

Weder v HOLT und LEPPLA (1956) noch FENG und PATRICK konnten eine gesteigerte Glucoseaufnahme durch das isolierte Rattendiaphragma unter dem Einfluß von Hypoglycin A (bis 200 mg % im Inkubationsmedium) feststellen Dagegen wurde die Glykogenbildung im Rattendiaphragma wie auch in Leberschnitten gehemmt oder verhindert bei gleichzeitigem Anstieg des respiratorischen Quotienten (DE ROPP, v METER u Mitarb BELL u Mitarb) Außerdem wird eine [illegible]
mitochon[illegible]
PATRICK
bildung

2 *Untersuchungen in vivo*

Unter dem Einfluß [illegible]
ko[illegible]
RF
Be[illegible]
na[illegible]
delte Tiere einen wesentlich stärkeren Blutzuckeranstieg als Kontrollen (FENG und PATRICK CHEN ANDERSON u Mitarb BELL u Mitarb)

[illegible]

oxydation hinweist Die Oxydation von ^{14}C-markiertem Capronat wurde nicht

die von ^{14}C markiertem Palmit deutlich durch Hypoglycin A (40 mg/kg oral) gehemmt

L v HOLT und C v HOLT haben gezeigt daß sowohl der blutzuckersenkende als auch der die Leberverfettung bewirkende Effekt des Hypoglycins durch Lacto flavingaben verhindert bzw aufgehoben werden kann

Die experimentellen Befunde deuten auf eine primare Storung im Fettstoff wechsel als Ursache der Hypoglycin Hypoglykamie hin (HILL 1953, BELL u Mitarb , LEPPLA und v HOLT, L v HOLT und C v HOLT, v HOLT und BENE DICT)

α amıı

unphy

v HOLT und BENEDICT) Diese unphysiologische Fettsaure hemmt kompetitiv ein Enzym des Fettsaureabbaus Es handelt sich dabei offensichtlich um eine

daß der Fettsaureaufbau nicht gestort zu sein scheint (vgl die Befunde von

abspaltung in gleicher Weise katalysieren Die Äthylenreduktase katalysiert hingegen nur die Oxydation der Fettsauren wahrend der entsprechende Reduk tionsschritt vom Lynenschen , reduzierenden Enzym des Fettsaurecyclus ' kata lysiert wird

Nach den Befunden von v HOLT und BENEDICT ist offensichtlich nur die Oxydation relativ langkettiger Fettsauren gehemmt da die Capronatoxydation

Anstieg der Glucoseoxydation Da die zur Verfugung stehende Glucosemenge

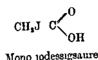
...genolyse und zur gesteigerten Gluconeo

zuckers beginnt sobald diese Reserven

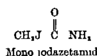
s verbietet von selbst eine Anwendung

B. Monojodessigsaure und Jodazetamid

HULTQUIST (1958) fand nach 50 mg/kg Monojodacetat bzw 30 mg/kg Jodacet amid (s c) bei Ratten einen deutlichen Blutzuckerabfall



Mono jodessigsaure



Mono jodazetamid

einer

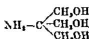
rasch

anzen

sulin

C. Tris (hydroxymethyl) aminomethan (TRIS-Puffer)

Von Tarall und Bennet wurde sowohl an gesunden Hunden wie an gesunden Menschen ein deutlicher Blutzuckerabfall nach intravenösen Infusionen von Tris Lösungen beobachtet



Tris (hydroxymethyl)aminomethan

Der blutzuckersenkende Effekt war dosisproportional Bei genügend hoher Dosierung (0,3 m Tris Lösung in 0,03 m NaCl und 0,005 m KCl 0,7–1,0 ml/kg/min) trat bei Hunden ein schwerer hypoglykämischer Schock auf Das Absinken des Blutzuckers war von einem Abfall des anorganischen Phosphates im Blut und

eine Stimulierung der Insulinsekretion In diesem Sinne wurde der Abfall des Phosphates im Blut sprechen Die Untersuchung des Blutkaliums brachte in dieser Hinsicht keine verwertbaren Ergebnisse, da mit der Infusion Kalium zugeführt worden war Weitere Untersuchungen bleiben abzuwarten

D. Weniger wichtige blutzuckersenkende Substanzen und ungenügend erforschte Präparate

Zum Abschluß sei noch kurz auf einige weitere blutzuckersenkende Substanzen hingewiesen deren ausführliche Besprechung im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich ist Es handelt sich dabei um Stoffe deren Blutzuckerwirksamkeit entweder umstritten oder nur geringgradig ist In die Reihe der genannten Substanzen sind zu rechnen die α Liponsäure (Pagliaro 1956a u b, Schirosa und Pagliaro, Schirosa, Pagliaro und Furitano, Cutolo und Redluzzi Brusa und Serafini) die Nicotinsäure (Gurian und Adlersberg, Unger) das Nicotin (Berry) und das Phenylbutazon (vgl die Zusammenfassung von Zürn)

Bezüglich der blutzuckersenkenden Eigenschaften pflanzlicher Stoffe die größtenteils chemisch noch nicht genauer definiert sind verweisen wir auf die Übersicht von Peters (1957)

Druck Brühlsche Universitätsdruckerei Gießen